



**SIEMENS**

**Fernando Daniel Dias Mota**

Mestrado Integrado

## **Impacto Clínico da Tecnologia em Ultra-Sonografia**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre  
em Engenharia Biomédica

Orientador: Professor Doutor Mário Forjaz Secca, FCT-UNL

Co-orientador: Eng<sup>o</sup> Filipe Janela, Siemens

Júri:

Presidente: Professora Doutora Maria Adelaide Jesus, FCT-UNL

Arguente: Professor Doutor Carlos Dias, FCT-UNL

Vogais: Professor Doutor Mário Forjaz Secca, FCT-UNL

Eng<sup>o</sup> Filipe Janela, Siemens S.A.



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Dezembro 2011**



*“A desfeita é muitas vezes um estado temporário. O desistir é que a torna permanente.”*

***Marilyn Vos Savant***



## Agradecimentos

Durante esta etapa da minha vida, algumas pessoas em particular sempre me apoiaram, cujo esforço possibilitou a conclusão com sucesso deste projecto e, como tal, não posso deixar de lhes agradecer e dedicar esta Dissertação de Mestrado:

Ao meu mano, Frederico Mota, pela presença constante, pelas dificuldades que ultrapassou e pelo que ainda é capaz de atingir na vida. A sua coragem mostra que tudo é possível.

À minha mãe, Maria Gabriela Dias, pelo apoio constante, pelo esforço, pelo afecto e por tudo. Obrigado Mãe!

À minha querida namorada, Ana Frazão, pelo amor e carinho, pelas conversas intermináveis e pela dedicação que demonstrou nas horas de desespero sem mostrar sinais de cansaço ou desistência. Obrigado por tudo, pois nada tinha sido possível sem ti.

A António Abreu pelas alegrias que proporcionou a toda a família, nos bons e maus momentos. Obrigado pelos conselhos, pelo apoio e pelo exemplo de força e atitude!

Obrigado a todos os meus amigos, os quais me acompanharam ao longo das felicidades e dificuldades próprias da faculdade. Não posso deixar de agradecer a vocês todos um por um (uma vez que vocês nunca deixariam isso passar em branco): Hugo, Leo, Sara, Cascalho, Quim, Santinha, Sérgio, Mafalda, Pedro, Gémeo, Aninhas, Heavy, Mili, Nuno, Rita, Rosinha e Su Gaspar... meus amigos! Um abraço especial ao Carlos, o amigo de todas as ocasiões.

Ao meu pai, Fernando Mota, que me proporcionou esta oportunidade, por todos os conselhos e por me ter apoiado em todas as etapas da minha vida.

Agradeço ao Professor Mário Secca pela orientação e pela disponibilidade que sempre demonstrou e pelos 5 anos fantásticos na UNL-FCT. Aos Professores Ruy Costa e Ana Cristina Braga, pela ajuda e pelo interesse demonstrado. Um muito obrigado.

Agradeço à Siemens, em particular ao Eng.º Filipe Janela e à Eng.ª Susana Toledo por me proporcionarem esta grande oportunidade e especialmente à Celina Lourenço pelo acompanhamento, atenção e dedicação que demonstrou ao longo de todo o estágio e ao longo de todo o trabalho realizado.

Aos colegas de estágio, em particular a Pedro Martins, pelo companheirismo e pela partilha de momentos únicos.

Muito obrigado aos colegas de equipa de Ultra-sons, João Amaro, Carla Silva, Patrícia Calvino, Cíntia Trincão, Filipa Vasconcelos, Pedro Alves e Joana Martins. Obrigado por me mostrarem o verdadeiro conceito de trabalho de equipa e por tudo o que aprendi com vocês.

Não podia deixar de agradecer ao Eng. Carlos Caldeira e à Sandra Pereira pela experiência de integração na empresa e por todas as conversas interessantes partilhadas.

Às Drs.<sup>a</sup> Ângela Moreira, Amélia Estêvão e Luciana Barbosa por toda a disponibilidade, entusiasmo e empenho que mostraram e ainda pela ajuda no estudo clínico.

Agradeço ainda ao Dr. Francisco Sampaio pela sua contribuição para esta dissertação.

Muito obrigado a todos!

## Resumo

Recentemente, a tecnologia em Ultra-sons (US) tem sofrido grandes avanços tecnológicos e, como resultado, novas técnicas e aplicações clínicas são introduzidas frequentemente. Estas técnicas inovadoras apresentam o potencial de assistir os médicos na caracterização de entidades clínicas e de melhorar a qualidade do diagnóstico clínico. No entanto, a implementação destas técnicas requer uma avaliação objectiva das suas potencialidade e limitações, assim como da sua performance clínica para permitir a sua adopção na prática clínica.

Este projecto aborda duas patologias particulares: a Cardiomiopatia Cirrótica (CC) e lesões oncológicas mamárias. Considerando a primeira, é aplicada a tecnologia disponível, em especial a Aplicação Clínica VVI de modo a detectar anormalidades que possam não ser visíveis com recurso à ecocardiografia convencional, com o objectivo de definir critérios de diagnóstico precisos. Para a segunda, pretende-se efectuar uma avaliação da performance clínica de um novo método de quantificação em Elastografia - o *Strain Ratio* (SR) - que analisa a rigidez das lesões mamárias, permitindo assim um diagnóstico clínico mais completo e rigoroso.

Para atingir estes objectivos, é efectuada uma análise extensiva, utilizando testes estatísticos como a *One-Way* ANOVA, permitindo que diferenças estatisticamente relevantes sejam encontradas nos parâmetros considerados. Outros testes foram usados em cada estudo clínico, tendo em conta as suas características específicas – a análise ROC é utilizada para quantificar o acréscimo que o SR poderá potencialmente trazer em relação às técnicas convencionais.

Embora não tenha sido possível reunir todas as condições necessárias para validar a contribuição dos US para o diagnóstico da CC, foi possível encontrar evidências que corroboram tratar-se uma patologia clinicamente latente. Os resultados do segundo estudo evidenciam que o SR poderá ser introduzido nos *workflows* clínicos a curto prazo, tendo no entanto em consideração que este produz resultados mais fidedignos quando utilizado como ferramenta complementar de apoio à decisão clínica do que como um método de quantificação absoluta.

**Palavras-chave (Tema):** Cardiomiopatia Cirrótica, Patologias Mamárias

**Palavras-chave (Tecnologias):** *Velocity Vector Imaging*, *Strain Ratio*, Ultra-sons.





## Abstract

In recent years, Ultrasound (US) technology has undergone major technological advances and, as a result, new techniques and clinical applications are frequently introduced. Innovative techniques have potential to support physicians in characterizing multiple clinical entities and improving clinical diagnosis quality. However, these techniques implementation requires an objective evaluation of their advantages and shortcomings, as well as of their clinical performance so as to enable their adoption in clinical practice.

This work addresses two particular pathologies: Cirrhotic Cardiomyopathy (CC) and breast oncological lesions. Concerning the former, available US technology is applied, specifically the Clinical Application VVI to detect abnormalities that may not be visible with conventional echocardiography, so as to define precise diagnostic criteria. For the latter, an evaluation of clinical performance is intended for a new quantification method in Elastography - Strain Ratio - that analyzes the stiffness of breast lesions, thus enabling more accurate and complete clinical diagnoses.

To achieve these objectives, an extensive analysis was carried out, using statistical tests such as One-Way ANOVA, allowing for statistically significant differences to be found in considered parameters. Further tests were used in each clinical study, according to their specific characteristics - ROC analysis is used to measure potential benefits of Strain Ratio (SR) against conventional techniques.

While it was not possible to gather all conditions necessary to validate US contribution to CC diagnosis, results have shown that SR may be implemented in clinical practice in the short term, bearing in mind that it produces more reliable results when used as an auxiliary tool to clinical diagnosis opposed as to a method of absolute quantification.

**Keywords (Theme):** Ultrasound, Cirrhotic Cardiomyopathy, Breast Lesions.

**Keywords (Technology):** Velocity Vector Imaging, Strain Ratio.



# Índice

<b>1</b>	<b>Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1	Enquadramento e <i>State-of-the-art</i> .....	1
1.2	Apresentação do projecto .....	2
1.3	Apresentação da Empresa .....	4
1.3.1	Siemens S.A.....	4
<b>2</b>	<b>Introdução Teórica.....</b>	<b>7</b>
2.1	Princípios Físicos da Ultra-sonografia.....	7
2.1.1	Interação dos ultra-sons com os tecidos .....	8
2.1.2	Modos de Imagem.....	9
2.1.3	Efeitos biológicos dos Ultra-sons.....	12
<b>3</b>	<b>Cardiomiopatia Cirrótica .....</b>	<b>13</b>
3.1	Anatomia .....	13
3.1.1	Fígado .....	13
3.1.2	Coração .....	15
3.2	Estado da Arte – Cardiomiopatia Cirrótica.....	18
3.2.1	Função Sistólica .....	19
3.2.2	Função Diastólica.....	20
3.2.3	Mudanças Electrofisiológicas .....	22
3.3	Ferramentas Estatísticas.....	22
3.3.1	Estudos Tipo Caso-Controlo .....	23
3.3.2	Distribuição Normal.....	23
3.3.3	Hipóteses.....	24
3.3.4	<i>p-Value</i> e Nível de Confiança .....	25
3.3.5	Outras Ferramentas estatísticas .....	26
3.4	Metodologia.....	26
3.4.1	Base de Dados de Cardiomiopatia Cirrótica .....	26
3.4.2	Divisão da amostra da Cardiomiopatia Cirrótica .....	27

3.4.3	Metodologia de escolha dos testes estatísticos apropriados .....	28
3.4.4	Aplicação Clínica VVI – <i>Velocity Vector Imaging</i> .....	29
<b>3.5</b>	<b>Análise de Resultados.....</b>	<b>31</b>
3.5.1	Grupo de Controlo vs Grupo Patológico.....	31
3.5.2	Diferenças dentro do Grupo Patológico .....	32
3.5.3	Aplicação Clínica <i>Velocity Vector Imaging</i> .....	37
<b>4</b>	<b>Avaliação de lesões oncológicas mamárias com recurso a quantificação por <i>Strain Ratio</i></b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Anatomia Mama .....</b>	<b>39</b>
4.1.1	Patologias da Mama .....	40
4.1.2	BI-RADS .....	41
<b>4.2</b>	<b>Estado da Arte .....</b>	<b>44</b>
4.2.1	Elastografia .....	44
4.2.2	Quantificação por <i>Strain Ratio</i> .....	48
4.2.3	Limitações do <i>Strain Ratio</i> e da Elastografia .....	50
<b>4.3</b>	<b>Ferramentas Estatísticas.....</b>	<b>51</b>
4.3.1	<i>Performance</i> / Classificação de um Exame .....	51
<b>4.4</b>	<b>Metodologia.....</b>	<b>53</b>
4.4.1	Ficha de Aquisição de Dados de Elastografia .....	53
<b>4.5</b>	<b>Análise de Resultados.....</b>	<b>56</b>
4.5.1	Condicionantes de Recolha de Dados .....	56
4.5.2	Análise Descritiva da Amostra .....	56
4.5.3	Análise ROC / TG-ROC Elastografia .....	62
4.5.4	<i>Strain Ratio</i> .....	64
<b>5</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>71</b>
5.1	Resumo do trabalho desenvolvido, limitações e trabalho futuro .....	71
5.2	Outros trabalhos realizados.....	74
5.3	Apreciação final.....	75
<b>6</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>77</b>
<b>A.</b>	<b>Anexos .....</b>	<b>81</b>

---

<b>A.1</b>	<b>Ferramentas Estatísticas .....</b>	<b>81</b>
<b>A.1.1</b>	<b><i>One-Way Anova</i> .....</b>	<b>81</b>
<b>A.1.2</b>	<b>Teste de <i>Kruskal-Wallis</i> .....</b>	<b>82</b>
<b>A.1.3</b>	<b><i>Coeficiente de Spearman <math>\rho_s</math></i>.....</b>	<b>83</b>
<b>A.1.4</b>	<b>Testes de apoio à decisão – Teste de <i>Shapiro-Wilk</i>, Teste de <i>Levene</i> e Teste de <i>Welch</i> .....</b>	<b>84</b>
<b>A.1.5</b>	<b>Curvas ROC .....</b>	<b>85</b>
<b>A.1.6</b>	<b>TG-ROC .....</b>	<b>88</b>
<b>A.2</b>	<b>Listagem de Parâmetros.....</b>	<b>89</b>
<b>A.3</b>	<b>Parâmetros VVI.....</b>	<b>93</b>
<b>A.4</b>	<b>Resultados dos testes para aplicação das Ferramentas Estatísticas .....</b>	<b>93</b>
<b>A.5</b>	<b>Resultados dos Testes Estatísticos .....</b>	<b>95</b>
<b>A.6</b>	<b>Ficha de Aquisição de Dados de Elastografia.....</b>	<b>99</b>



# Índice de Figuras

<i>Figura 2.1 – Frequências do Som.....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 2.2 – Interação dos sons com as interfaces.....</i>	<i>8</i>
<i>Figura 2.3 – Relação entre a Frequência e a Penetração e as suas respectivas aplicações (17).....</i>	<i>9</i>
<i>Figura 2.4 – Exemplo Modo A.....</i>	<i>10</i>
<i>Figura 2.5 – Imagem Modo B.....</i>	<i>10</i>
<i>Figura 2.6 – Imagem Modo M.....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 2.7 – Exemplo de Imagem Modo Doppler .....</i>	<i>12</i>
<i>Figura 3.1 – Anatomia do Coração (21) .....</i>	<i>15</i>
<i>Figura 3.2 – Exemplo de padrão normal e de padrão de disfunção diastólica numa imagem Doppler .....</i>	<i>21</i>
<i>Figura 3.3 - Electrocardiograma.....</i>	<i>22</i>
<i>Figura 3.4 – Distribuição Normal .....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 3.5 – Syngo VVI.....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 3.6 - Distribuição de Casos pelas Classes Child-Pugh .....</i>	<i>33</i>
<i>Figura 3.7 – Resultado clínico da Aplicação VVI com uma disfunção cardíaca evidente do VE na imagem do lado esquerdo e um exemplo de um indivíduo saudável no lado direito.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 4.1 – Anatomia da Mama Humana .....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 4.2 – Imagem modo B mostrando a diminuição de um tumor após quimioterapia num exame de follow-up .....</i>	<i>44</i>
<i>Figura 4.3 – Nova modalidade de análise de imagem.....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 4.4 – Lesão quase indiferenciada no modo B (esquerda), no entanto bem visível no Elastograma (direita).....</i>	<i>45</i>
<i>Figura 4.5 – Ilustração da compressão dos tecidos .....</i>	<i>46</i>
<i>Figura 4.6 - Gráfico Stress-Strain ilustrando o aumento da rigidez com a malignidade (48).....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 4.7 - Fórmula da deformação (46).....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 4.8 – Distribuição dos Tipos de Tecido Mamário.....</i>	<i>57</i>

---

<i>Figura 4.9 – Divisão da Amostra.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 4.10 – Histograma de Distribuição de Diagnóstico BI-RADS.....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 4.11 – BI-RADS 2 e 5 vs BI-RADS 3 e 4.....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 4.12 – Análise ROC – Modo B vs Elastografia.....</i>	<i>63</i>
<i>Figura 4.13 – TG-ROC Modo B.....</i>	<i>63</i>
<i>Figura 4.14 –TG-ROC Elastografia.....</i>	<i>64</i>
<i>Figura 4.15 Diferenciação de Lesões Sólidas e Quísticas com Base na Quantificação por Strain Ratio .....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 4.16 – Distribuição dos Casos Benignos e Malignos.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 4.17 – TG-ROC indicando Ponto de Corte = 3.3.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 4.18 – Strain Ratio Quistos .....</i>	<i>70</i>
<i>Figura A.1 – Comparação Curvas ROC .....</i>	<i>87</i>
<i>Figura A.2 – Exemplo Gráfico TG-ROC.....</i>	<i>89</i>
<i>Figura A.3 – Ficha de Aquisição de Dados de Elastografia.....</i>	<i>99</i>



# Índice de Tabelas

<i>Tabela 2.1 – Características dos meios (11).....</i>	<i>9</i>
<i>Tabela 3.1 – Método de Classificação por Pontos da Escala Child-Pugh (22).....</i>	<i>14</i>
<i>Tabela 3.2 – Parâmetros utilizados para a estratificação da Escala Child-Pugh (22).....</i>	<i>15</i>
<i>Tabela 3.3 – Comparação do GP com Valor de Referência (21, 37).....</i>	<i>32</i>
<i>Tabela 3.4 – Média dos Parâmetros (Tabela A.6).....</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 3.5 - Resultados post-hoc para Bilirrubina Total, INR e Albumina .....</i>	<i>34</i>
<i>Tabela 3.6 – Resultados post-hoc PCR e Taxa Protrombina .....</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 3.7 – Resultados post-hoc Taxa Protrombina e PCR .....</i>	<i>35</i>
<i>Tabela 3.8 – Variação do parâmetro Intervalo QT e QTc.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabela 3.9 – Parâmetros VVI de Strain Longitudinal .....</i>	<i>38</i>
<i>Tabela 4.1 – Divisão amostra com medidas da qualidade do exame .....</i>	<i>53</i>
<i>Tabela 4.2 – Divisão amostra .....</i>	<i>55</i>
<i>Tabela 4.3 – Análise Descritiva da Amostra .....</i>	<i>57</i>
<i>Tabela 4.4 – Divisão da amostra .....</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 4.5 – Resultado dos parâmetros de qualidade do exame.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabela 4.6 – Distribuição do diagnóstico BI-RADS.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabela 4.7 – Divisão BI-RADS por confiança .....</i>	<i>61</i>
<i>Tabela 4.8 – Resultados AUROC.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabela 4.9 – Comparação Descritiva de Patologias Benignas e Malignas .....</i>	<i>66</i>
<i>Tabela 4.10 – Resultados de Testes Estatísticos.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabela 4.11 – Resultados de Testes Estatísticos.....</i>	<i>69</i>
<i>Tabela A.1– Resumo dos pontos relevantes na curva ROC (20) .....</i>	<i>87</i>
<i>Tabela A.2 – Descrição parâmetros .....</i>	<i>89</i>
<i>Tabela A.3 – Descrição Parâmetros VVI.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabela A.4 – Resultados do Teste Shapiro-Wilk.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabela A.5 – Resultados do Teste de Levene .....</i>	<i>94</i>

<i>Tabela A.6 - Resultados dos testes estatísticos para cada parâmetro considerado, dividido por Classe Child-Pugh e da média do GP global.....</i>	<i>95</i>
<i>Tabela A.7 – Resultados do Teste de Spearman.....</i>	<i>98</i>

## Acrónimos

AV	Atrioventricular
CC	Cardiomiopatia Cirrótica
El	Elastografia
Es	Especificidade
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
GC	Grupo de Controlo
GP	Grupo Patológico
H <sub>0</sub>	Hipótese Nula
H <sub>1</sub>	Hipótese Alternativa
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
LS	Lesão Suspeita
NC	Nível de Confiança
PET	Tomografia de Emissão de Positrões
QTc	Intervalo QT corrigido
ROI	Região de Interesse
ROC	<i>Receiver Operator Characteristic</i>
SA	Sinoatrial
Se	Sensibilidade
SR	<i>Strain Ratio</i>
TC	Tomografia Computorizada
TG-ROC	<i>Two-Graph ROC</i>
TN	Tecido Normal
US	Ultra-sons / Ultra-sonografia
VVI	<i>Vector Velocity Imaging</i>
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo

VP    Verdadeiros Positivos

VN    Verdadeiros Negativos

# 1 Introdução

A tecnologia em Ultra-Sonografia tem sofrido avanços científicos consideráveis nos últimos anos, que promovem o aumento da qualidade do diagnóstico e a confiança na caracterização de patologias. Nesta Dissertação de Mestrado pretende-se efectuar uma avaliação do impacto clínico da implementação de novas técnicas ultra-sonográficas na prática clínica, efectuando uma validação destas comparativamente ao estado da arte actual. (1)

## 1.1 Enquadramento e *State-of-the-art*

A importância do sector da saúde tem aumentado à medida que as pessoas atribuem mais valor à sua qualidade de vida e, consequentemente, o investimento nesta área têm crescido de forma consistente. Os equipamentos de imagiologia médica são um dos componentes dos serviços de saúde que mais têm contribuído para a melhoria do diagnóstico e da terapêutica de várias doenças. (2)

Designa-se por imagiologia médica o conjunto de técnicas de diagnóstico e investigação que fornecem ao médico um método de visualizar o interior do corpo humano. Genericamente, a imagiologia compreende a radiologia convencional (radiação X), a Ecografia (Ultra-sons), a Tomografia Computorizada (TC), a Imagem por Ressonância Magnética (IRM) e as técnicas ligadas à Medicina Nuclear, como a Tomografia de Emissão de Positrões (PET). (3)

A ultra-sonografia (US) é a modalidade de imagem médica mais frequentemente utilizada como meio de diagnóstico no mundo, contabilizando quase 25% de todos os estudos imagiológicos realizados. Um dos requisitos fundamentais em medicina é a obrigação por parte do profissional de saúde de proteger o doente de práticas que possam ser prejudiciais para este, e de tentar prestar os melhores cuidados médicos com o menor risco associado. Ao longo dos anos, a US tem-se revelado um método imagiológico bastante seguro, uma vez que não usa radiação ionizante e não são conhecidas contra-indicações para o corpo humano decorrentes dos níveis de intensidade tipicamente utilizados num exame ecográfico. (1, 4)

Devido às suas características de segurança e às capacidades de diagnóstico clínico, a US é extensivamente utilizados hoje em dia e, neste sentido, denota-se uma extensiva aposta na modalidade e no desenvolvimento de novas técnicas com vista a promover, ainda mais, o avanço tecnológico e de qualidade da técnica. (1)

Uma avaliação da validade e qualidade destas novas tecnologias para diagnóstico torna-se obrigatória aquando da sua implementação na realidade clínica. Os profissionais de saúde que irão utilizar estas técnicas no futuro terão de ter consciência das suas potencialidades e limitações, de forma a garantir a optimização do diagnóstico fornecido utilizando a tecnologia disponível.

## **1.2 Apresentação do projecto**

Devido ao facto deste projecto envolver dois estudos clínicos bastante díspares, nos capítulos 3 e 4 desenvolvem-se cada um desses estudos isoladamente. Esta abordagem permite explicitar de forma mais clara os objectivos a atingir com cada projecto, a metodologia utilizada em cada um e as conclusões obtidas com o seu desenvolvimento.

No capítulo 3 aborda-se o estudo clínico relativo à patologia designada por Cardiomiopatia Cirrótica (CC). Genericamente, define-se CC como a perturbação do funcionamento normal do músculo do coração em indivíduos com cirrose hepática. (5) Estudos recentes sugerem que doenças que atingem primariamente o fígado, como a cirrose hepática, podem também ter efeitos nefastos noutros órgãos e sistemas. Como os critérios de diagnóstico desta condição patológica ainda não estão bem definidos, o verdadeiro número de doentes com cirrose com envolvimento cardíaco é desconhecido. Portanto, o diagnóstico desta doença com base nas técnicas ultra-sonográficas “convencionais” pode ser difícil.

Com o presente estudo pretende-se contribuir para a definição dos critérios de diagnóstico desta patologia, através da análise dos diferentes parâmetros clínicos de cardiologia e hematológicos em diversos indivíduos, determinando de que forma estes reflectem as alterações cardíacas nestes doentes. Com estudos similares a este pretende-se chegar a um cuidado médico melhorado de pacientes com esta condição. (6)

A utilização de *software* de análise clínica que introduza um auxílio quantitativo e padronizado à tomada de decisão clínica pode permitir uma melhoria na detecção de anomalias do músculo cardíaco em doentes com CC. A utilização da aplicação clínica

*Velocity Vector Imaging* (VVI) serve precisamente o propósito de quantificar qual poderá ser o acréscimo decorrente da sua utilização, em relação aos métodos de diagnóstico mais tradicionais e do discernimento subjectivo introduzido por parte do operador humano.

Esta aplicação clínica apresenta potencialidade para detectar anomalias não visíveis quando se recorre a técnicas convencionais de ecocardiografia, podendo assim desempenhar um papel de relevo na caracterização desta patologia em repouso uma vez que, visto tratar-se de uma patologia clinicamente latente, os sintomas nesta condição podem não ser tão evidentes como em *stress* cardíaco. (6)

O segundo estudo clínico desta dissertação pretende avaliar a performance de uma nova técnica complementar de diagnóstico de patologias mamárias, mais concretamente a introdução da quantificação por *Strain Ratio* (SR) na avaliação destas com recurso à Elastografia (El). A introdução de uma nova técnica na prática médica requer uma avaliação do impacto clínico resultante da sua implementação. A potencialidade de esta tecnologia fornecer informação adicional em relação ao diagnóstico ultra-sonográfico “convencional” de lesões oncológicas mamárias, nomeadamente em relação à relativa rigidez dos tecidos, pode permitir melhorar os Cuidados de Saúde da Mulher.

Neste estudo, a análise irá focar-se na possibilidade de determinar um ponto de corte óptimo em termos de rigidez relativa da lesão, que permita distinguir, da maneira mais eficiente possível, patologias benignas de malignas com base neste critério. Uma característica inovadora desta análise é a avaliação da performance desta técnica na distinção entre quistos mamários e lesões de natureza sólida, uma vez que as características físicas destas estruturas evidenciadas por esta técnica sugerem a forte probabilidade da sua eficiência na distinção entre as mesmas.

Adicionalmente, a sua introdução na prática clínica diária a nível nacional e internacional pode ser uma realidade a curto prazo, uma vez que para além da sua facilidade e rapidez de utilização, não existem custos adicionais em relação à El, já amplamente utilizada hoje em dia.

Este estudo contempla igualmente a avaliação do desempenho clínico da El com escala de cores como exame complementar à US convencional, quantificando o seu acréscimo no diagnóstico clínico. Uma vez que já existem inúmeros estudos neste âmbito, este torna-se um objectivo secundário do presente trabalho, que é cumprido apenas porque os dados

necessários para concluir quanto à EI as cores são recolhidos em paralelo à aquisição dos restantes dados para a avaliação da quantificação por SR. (7, 8, 9)

### 1.3 Apresentação da Empresa

A presente Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica surgiu de uma parceria entre a Universidade Nova de Lisboa – Faculdade de Ciências e Tecnologia, a Siemens S.A. Sector Healthcare, o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia e o Centro Hospitalar de Coimbra – Maternidade Bissaya Barreto.

Este projecto foi realizado em meio empresarial sob a forma de um estágio curricular com a duração de 9 meses, nas instalações da Siemens em Alfragide.

#### 1.3.1 Siemens S.A

Com 500 centros de produção em 50 países e presença em 190 países a Siemens está representada em todo o mundo. Em Portugal, a Siemens S.A. dispõe de duas unidades fabris, centro de investigação & desenvolvimento de *software* (Lisboa e Porto) e presença em todo o país, através dos seus parceiros e das suas instalações. A empresa está desde 2008 organizada em três grandes sectores de actividade: Industry, Energy e *Healthcare*.

O **Sector Industry** dispõe de soluções para a indústria nas vertentes de produção, transporte e edifícios, segmentando-se em cinco áreas: *Industry Automation and Drive Technologies, Building Technologies, Industry Solutions, Mobility* e *OSRAM*.

O **Sector Energy** disponibiliza produtos e soluções para a geração, transmissão e distribuição de energia eléctrica, segmentando-se em seis áreas: *Fossil Power Generation, Renewable Energy, Oil & Gas, Energy Service, Power Transmission* e *Power Distribution*.

O **Sector Healthcare** oferece um conjunto de produtos inovadores e soluções integradas bem como serviços e consultadoria na área da saúde, segmentando-se em três áreas: *Imaging & Therapy Systems, Clinical Products* e *Diagnostics*.

A área *Imaging & Therapy Systems* disponibiliza sistemas de imagem para diagnóstico precoce e intervenção, bem como para prevenção efectiva, nomeadamente Sistemas de ressonância magnética (MR), Sistemas de tomografia axial computadorizada (CT), Sistemas de radiografia, Sistemas de tomografia por emissão de positrões (PET/CT), entre outros.



Todos os sistemas estão interligados por tecnologias de informação de elevada performance possibilitando uma optimização dos processos a nível dos prestadores de cuidados de saúde.

A área *Clinical Products* foca requisitos específicos do mercado, com uma estratégia dedicada e através da disponibilização de soluções específicas, por exemplo, para a saúde da mulher (mamografia), urologia e cirurgia, englobando igualmente a área de ultra-sonografia.

A área *Diagnostics* encerra a vertente de diagnóstico in-vitro, incluindo imunodiagnóstico e análise molecular. As soluções da área vão desde os aplicativos *point-of-care* até à automatização de grandes laboratórios.

Desta forma, o Sector Healthcare é hoje a primeira empresa a nível mundial a disponibilizar um portefólio integrado de tecnologia que permite responder a todas as fases do ciclo de cuidados de saúde.

Em Portugal, o Sector Healthcare da Siemens S.A. é um dos líderes de mercado no ramo dos cuidados de saúde, reconhecido pelas suas competências e força de inovação em diagnóstico e tecnologias terapêuticas, assim como engenharia de conhecimento, incluindo tecnologias de informação e integração de sistemas.

Nos últimos anos, o Sector Healthcare da Siemens SA tem promovido uma estratégia de contacto e parceria com a Comunidade Académica e Científica em Portugal, no sentido da criação de uma rede de conhecimento e parcerias estratégicas que potenciem a inovação, a investigação e o desenvolvimento (IDI) na área da Saúde. Actualmente, o Sector Healthcare conta com um Grupo de IDI com mais de 15 elementos, desenvolvendo investigação em áreas estratégicas como Sistemas de informação para a Saúde, Imagem Computacional, Análise automática de Imagem Médica, Modelação e ferramentas de suporte à decisão e Avaliação Tecnológica Estratégica, que resultou já no registo de uma patente e submissão de duas outras, bem como na publicação de mais de dez artigos científicos. (10)

### **Marcos Recentes em Portugal**

#### Destaques:

- Parceiro de eleição na grande maioria dos projectos nacionais no segmento da saúde privada: Casa de Saúde de Guimarães, DIATON, Hospital Particular de Faro, Grupo Espírito Santo Saúde, Clínica Quadrantes e Clínica Dr. João Carlos Costa;

- Primeira instalação em Portugal do SOMATOM Definition Flash, na Clínica Dr. João Carlos Costa;
- Primeiro Mamógrafo Inspiration com Tomossíntese no Hospital da Luz;
- Fornecimento global das mais modernas soluções para o Serviço de Imagiologia do novo Hospital Pediátrico de Coimbra.

Algumas publicações do Grupo de IDI:

- F. Soares, et al., *Towards the Detection of Microcalcifications on Mammograms Through Multifractal Detrended Fluctuation Analysis*, 2009 IEEE Pacific Rim Conference on Communications, Computers and Signal Processing, Victoria, B.C., Canada (2009);
- L. Caldeira et al., *New Evidences on Tumor Segmentation in Magnetic Resonance Brain Images*, Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress 2009;
- I. Duarte et al., *Mammograms simulation on GATE*, Medical Physics and Biomedical Engineering World Congress 2009;
- I. Sousa et al., *Sampling strategies for perfusion quantification using PASL*, ESMRMB Congress 2009
- C. Granja, et al., *Optimisation based in simulation. An Imaging Department Case-Study*, eKNOW 201

## 2 Introdução Teórica

Quando uma onda sonora é projectada na direcção de uma parede distante, ouve-se um eco pouco depois. Isto acontece quando as ondas sonoras reflectem na parede e voltam para nós. Pode-se ainda verificar que quanto mais distantes nos encontramos da parede, mais tempo demorará o som a voltar a nós. Estas observações simples constituem a base teórica para a imagem de ecografia, na qual a posição do objecto é estimada medindo o tempo que demora às ondas sonoras a voltarem dele. (11)

A ecografia é um método de diagnóstico por imagem não invasivo e seguro que fornece informação anatómica e funcional dos tecidos ou órgãos em estudo, sendo uma técnica amplamente utilizada hoje em dia em imagem médica devido às várias hipóteses de aplicação disponíveis no corpo humano. (12, 13, 14)

Os ultra-sons estão divididos em três áreas de aplicação clínica principais: (11)

- Obstetrícia e Ginecologia
- Imagem Geral
- Ecocardiografia

### 2.1 Princípios Físicos da Ultra-sonografia

Os US são ondas sonoras com uma frequência acima do limite de audição do ouvido humano, ou seja, superior a 20 kHz. No entanto, as frequências utilizadas em medicina, com vista ao diagnóstico clínico, utilizam frequências muito mais elevadas, mais concretamente entre 1 e 30 MHz (Figura 2.1). Frequências ainda mais elevadas (até 50 MHz) são usadas em investigações especializadas. (11, 12, 13)

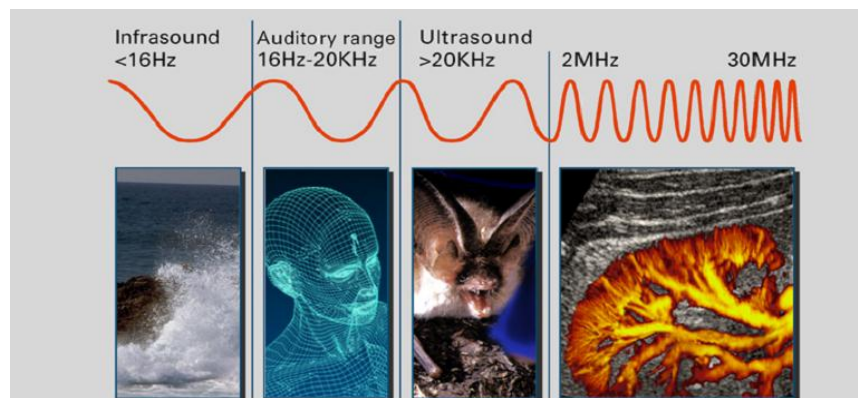


Figura 2.1 – Frequências do Som

Como qualquer onda, as sonoras são caracterizadas por um comprimento de onda, uma frequência, um período e uma amplitude, sendo representadas analiticamente por equações do tipo da Equação 2.1:

$$p = p_0 \sin(\omega t \mp kx) \quad \text{Equação 2.1}$$

Adicionalmente, as ondas sonoras têm uma velocidade de propagação muito bem definida consoante o meio onde estão a viajar, que depende da densidade e da impedância acústica deste. No caso do corpo humano, considera-se a velocidade de  $c = 1540 \text{ m/s}$ , que é aproximadamente a velocidade do som na água ( $1497 \text{ m/s}$ ). Isto deve-se ao facto de o nosso corpo ser maioritariamente constituído por esta substância. (15, 16)

### 2.1.1 Interacção dos ultra-sons com os tecidos

Quando um feixe de US viaja através de qualquer meio, este é atenuado, ou seja, a sua intensidade vai diminuindo durante o percurso percorrido. Quando existe uma interface entre diferentes meios, este pode ser refractado ou reflectido. (11, 13)

Quanto maior for a diferença entre as impedâncias dos meios, maior será a percentagem de feixe reflectido e menor a percentagem de feixe transmitido, isto é, que continuará o seu percurso ao longo dos tecidos. Pode-se observar estas interacções na Figura 2.2. (11, 13, 15)

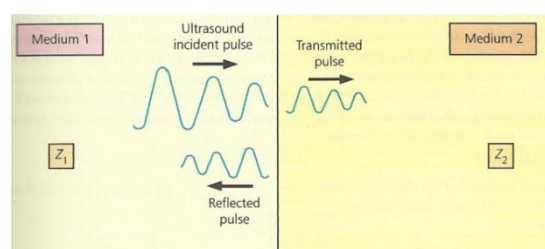


Figura 2.2 – Interacção dos sons com as interfaces

A impedância acústica é dada pela Equação 2.2, onde  $c$  é a velocidade do som no meio e  $\rho$  é a densidade do meio.

$$Z = c\rho \quad \text{Equação 2.2}$$

A atenuação de um feixe de US depende em primeiro grau, do tipo de meio. Podemos observar na Tabela 2.1 que enquanto a água atenua muito pouco o feixe de US, o ar e o

osso são grandes atenuadores, como podemos observar nos valores do coeficiente de absorção. (11, 13)

Tabela 2.1 – Características dos meios (11)

Meio	Velocidade dos ultra-sons $c$ (m/s)	Impedância acústica específica $Z (= \rho c)$ ( $\text{Kg/m}^2\text{s}$ )	Coefficiente de Absorção $\alpha$ a 1MHz ( $\text{dB cm}^{-1}$ )
Ar	330	429	12
Água	1430	1.43E6	0.002
Osso	4080	5.6E6 a 7.78E6	13

A atenuação do feixe de US depende também da frequência deste, verificando-se que frequências elevadas geram uma absorção maior. A Figura 2.3 evidencia que diferentes frequências têm diferentes profundidades de penetração no tecido, gerando diferentes aplicações médicas possíveis. (11, 12, 14, 15)

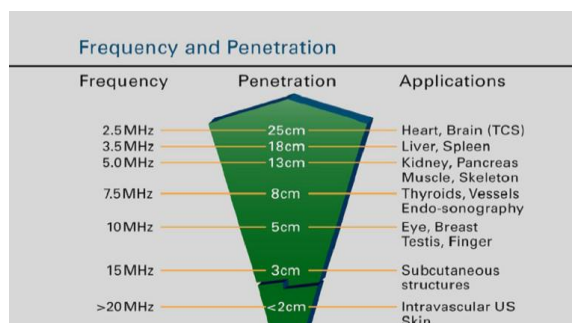


Figura 2.3 – Relação entre a Frequência e a Penetração e as suas respectivas aplicações (17)

### 2.1.2 Modos de Imagem

Existem vários modos de visualização de imagem em ecografia que variam consoante a informação que o utilizador pretende extrair do exame. Os diferentes modos de visualização - Modo A, Modo B, Modo M e Doppler - serão brevemente abordados de seguida. (12)

#### Modo A

O Modo A (*Amplitude*) foi o primeiro modo de visualização da informação ecográfica, sendo o modo mais antigo e simples. O modo A apenas funciona como uma estimativa das

profundidades das estruturas que se querem visualizar, sendo estas representadas no ecrã como picos de intensidade em função da profundidade (Figura 2.4). Este modo caiu em desuso e não se encontra disponível nas máquinas de US modernas; no entanto, o seu conceito é importante para poder explicar como os pixéis são obtidos no modo B. (11)

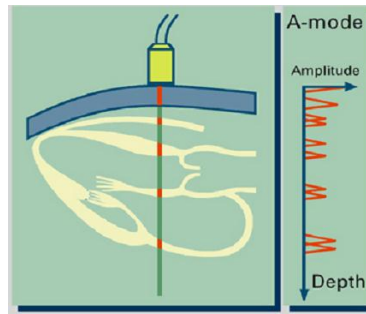


Figura 2.4 – Exemplo Modo A

### Modo B

No modo B (*Brightness*) a representação das imagens obtidas é feita bidimensionalmente, sendo representada uma imagem em corte das estruturas que se pretendem visualizar (Figura 2.5). Este é o método mais utilizado hoje em dia. A intensidade de cada eco é representada por um valor de brilho que corresponde a um nível específico numa escala de cinzentos.

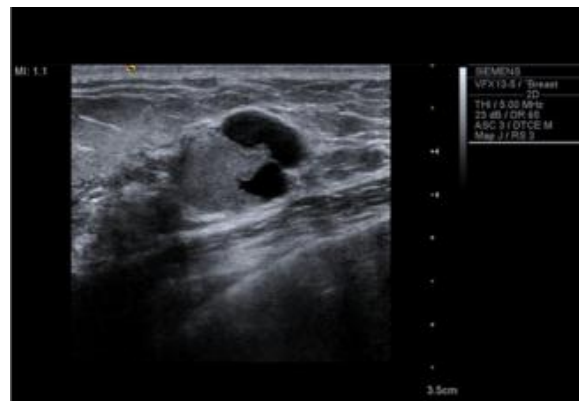


Figura 2.5 – Imagem Modo B

Uma imagem no modo B é produzida fazendo incidir um feixe de ultra-sons na região de interesse, onde são transmitidos vários pulsos e se detectam os vários ecos das linhas de ultra-sons. Assim pode-se obter imagens em duas dimensões em tempo real do corpo humano. (11)

## Modo M

O modo M (*Motion*) de ultra-sons foi projectado especificamente para permitir observar estruturas móveis. Numa imagem do modo M, é visualizado um corte da estrutura a visualizar ao longo do tempo. A aplicação mais usual do modo M é a ecocardiografia, onde o movimento de várias interfaces do coração é desenhado graficamente (Figura 2.6). (11)

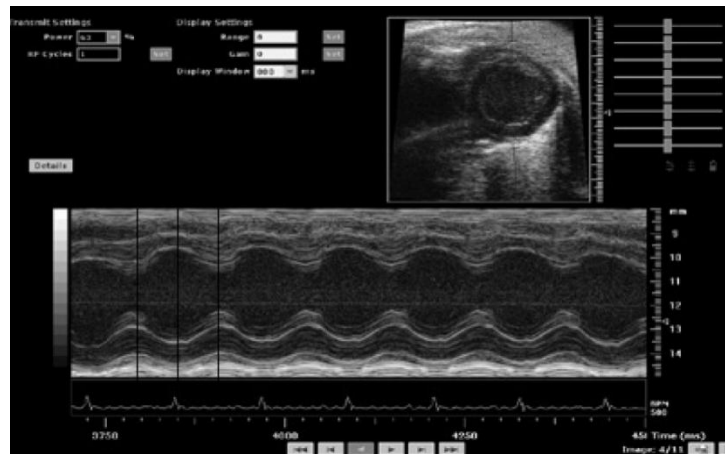


Figura 2.6 – Imagem Modo M

## Modo Doppler

Todos os modos e sistemas considerados acima usam técnicas pulso-eco, ou seja, a avaliação das estruturas consiste na emissão de um pequeno pulso, na distância por ele viajada e no tempo que demora ao eco para regressar ao transdutor.

Pelo contrário, os sistemas Doppler permitem obter uma imagem com informação acerca das velocidades de estruturas móveis, através da detecção da mudança de frequências nos sinais reflectidos. Nestes sistemas podem ser aplicadas ondas contínuas ou ondas pulsadas, consoante a aplicação pretendida, obtendo-se uma imagem similar à da Figura 2.7 com a informação classificada através de um código de cores. (11, 18)

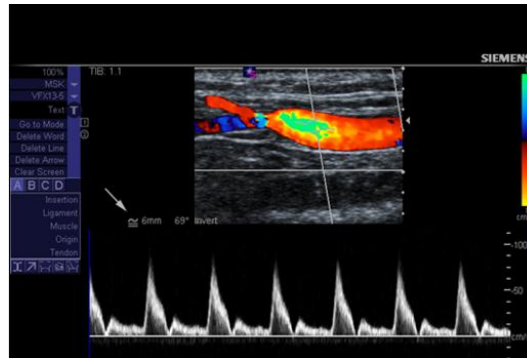


Figura 2.7 – Exemplo de Imagem Modo Doppler

Os equipamentos de Doppler são muitas vezes usados em conjunto com equipamentos *standard* de pulso-eco. Estes equipamentos podem variar entre versões portáteis onde apenas é possível extrair sons, até equipamentos sofisticados que fornecem imagens a cores correspondentes a fluxos sanguíneos. (11)

### 2.1.3 Efeitos biológicos dos Ultra-sons

Os US são considerados uma técnica segura, pois não utilizam radiação ionizante para produzir imagem nem são um método invasivo. Quando utilizados em intensidades que apenas permitam a formação de imagem, não se conhecem quaisquer tipos de contra-indicações. No entanto, quando são aplicados em intensidades consideráveis, as ondas de US podem induzir um aumento de temperatura e de actividade mecânica nos tecidos. (11)



## 3 Cardiomiopatia Cirrótica

### 3.1 Anatomia

#### 3.1.1 Fígado

O fígado é o maior órgão glandular do corpo humano, pesando cerca de 1,5 Kg de uma estrutura mole e com uma cor acastanhada. Encontra-se no lado direito da cavidade abdominal, debaixo do diafragma, e simultaneamente do lado direito do estômago, assentando por cima da vesícula biliar. Está dividido em 4 lobos de tamanho e forma díspares, recebendo um fluxo sanguíneo duplo pois está ligado a 2 vasos sanguíneos de grande calibre: a artéria hepática e a veia porta. A primeira fornece sangue da aorta e a segunda leva sangue contendo nutrientes digeridos do tracto gastrointestinal e também do pâncreas e do baço. (19)

Este órgão vital tem várias funções indispensáveis à sobrevivência do organismo, entre as quais a desintoxicação do corpo, a síntese de proteínas e a produção da bÍlis necessária à digestão dos alimentos.

##### 3.1.1.1 Função

O fígado apresenta uma dupla função no organismo, actuando como glândula pertencente ao sistema digestivo e como agente desintoxicador. Como glândula anexa ao sistema digestivo, este órgão é responsável pela produção de bÍlis, armazenada na vesícula biliar e depois libertada no duodeno, onde actua emulsionando os lípidos, facilitando assim a digestão por acção das lípases pancreáticas e intestinais. Apresenta uma acção desintoxicante, uma vez que transforma e elimina múltiplas substâncias tóxicas ao organismo, como álcool, medicamentos, drogas e venenos que de outro modo poderiam continuar na circulação sanguínea, podendo em último caso levar à falência das funções básicas do organismo e consequente morte. (20, 21)

### 3.1.1.2 Patologias

Na actualidade, são muito frequentes as alterações do fígado resultantes da deposição de gordura no mesmo (denominada esteatose) devido a diversos factores, como a obesidade, diabetes, colesterol elevado, consumo excessivo de álcool, drogas ou medicamentos, ou simplesmente como resultado de fenómenos de hereditariedade. As alterações podem evoluir para cirrose, insuficiência hepática ou mesmo cancro hepatocelular. (20)

Histologicamente, a fibrose hepática é considerada um processo irreversível, envolvendo a substituição progressiva do tecido normal do parênquima hepático (hepatócitos) por fibras de colagénio, podendo levar a doenças graves como a cirrose. Este processo ocorre como consequência de processos inflamatórios crónicos do fígado, das mais variadas etiologias. Além dos comportamentos de risco referidos, a actividade do fígado pode ainda ser alterada em consequência de patologias infecciosas, como por exemplo, as hepatites. No fígado com cirrose, fases repetidas e sobrepostas de inflamação e cicatrização condicionam o processo normal de regeneração dos hepatócitos, distorcendo completamente a arquitectura normal do órgão e todo o seu comportamento habitual. (20)

De modo a estratificar a severidade das patologias hepáticas utiliza-se frequentemente a escala *Child-Pugh*. Esta escala pode ser interpretada como uma medida da saúde hepática e como um meio de avaliar o prognóstico de um paciente com cirrose hepática. Este modo de classificação encontra-se dividido em 3 classes (A, B e C), sendo a classe A a mais leve e a C a classe com grau de patologia mais severa. (22)

Estas classes são atribuídas pelos clínicos com base num sistema de pontos, apresentado na Tabela 3.1, sendo os pontos atribuídos com base na Tabela 3.2:

Tabela 3.1 – Método de Classificação por Pontos da Escala *Child-Pugh* (22)

Pontos	Classe
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Tabela 3.2 – Parâmetros utilizados para a estratificação da Escala *Child-Pugh* (22)

Parâmetro	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina Total (mg/dl)	<2	2-3	> 3
Albumina (g/l)	> 35	28-35	<28
INR	<1.8	1.8-2.3	> 2.3
Ascites	Inexistentes	Leve	Severa
Encefalopatia	Inexistente	Grau I ou II	Grau III ou IV

### 3.1.2 Coração

O coração é o principal órgão do sistema cardiovascular, sendo responsável por bombear sangue constantemente para todo o corpo. Tendo aproximadamente o tamanho de um punho cerrado, o coração é composto por músculo cardíaco liso muito forte e capaz de contrair e relaxar ritmicamente ao longo de toda a vida de uma pessoa. É o principal responsável pelo bombeamento do sangue, assegurando o transporte de  $O_2$  e outros nutrientes às células, permitindo também a eliminação de toxinas noutros órgãos.

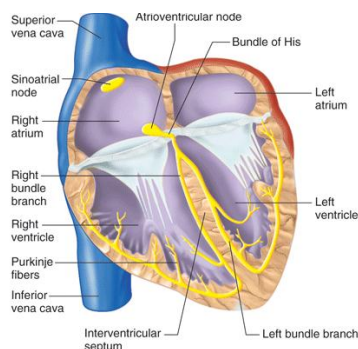


Figura 3.1 – Anatomia do Coração (21)

O coração é composto por quatro compartimentos ou câmaras. As câmaras superiores denominam-se aurículas e recebem o sangue que chega ao coração. A aurícula entrega então o sangue à potente câmara inferior, denominado ventrículo, que bombeia o sangue para fora do coração. (23)

O coração humano consiste, na realidade, de duas “bombas” numa só estrutura. A parte direita do coração recebe sangue venoso proveniente das várias regiões do corpo e leva-o aos pulmões, onde se realizam trocas gasosas e as células sanguíneas recebem oxigénio do ar inspirado. Esta circulação é denominada de circulação pulmonar. O lado esquerdo do coração recebe o sangue oxigenado proveniente dos pulmões e bombeia-o para o resto do corpo, onde irão ocorrer trocas gasosas e de nutrientes com as células, sendo esta

circulação denominada circulação sistémica. Por esta razão, o lado esquerdo do coração apresenta uma dimensão e desenvolvimento maior que o lado direito. O correcto funcionamento do ventrículo esquerdo (VE) apresenta uma extrema importância pelo que a avaliação dos parâmetros relacionados com a sua função é muito relevante nos casos em que existe disfunção cardíaca. (21, 23)

A contracção do músculo cardíaco nos ventrículos é denominada sístole. Quando este processo ocorre, o sangue é forçado do seu interior para as artérias, deixando assim o coração. O VE bombeia o sangue para a aorta e o ventrículo direito (VD) para a artéria pulmonar. O aumento de pressão devido à contracção dos ventrículos é chamado de pressão sistólica. (21, 23)

A relaxação do músculo cardíaco nos ventrículos é chamada de diástole. Nesta fase do ciclo cardíaco o coração encontra-se relaxado, permitindo assim o seu preenchimento com sangue que retorna do resto do corpo através da veia cava inferior, dos pulmões através das veias pulmonares e do cérebro por via da veia cava superior. A diminuição de pressão devida à relaxação dos ventrículos é denominada de pressão diastólica. (21, 23)

#### 3.1.2.1 Sistema de Condução Eléctrica

O nodo sinoatrial (chamado frequentemente nodo SA) funciona como *pacemaker* natural do coração. Residente na região superior da aurícula direita, esta estrutura gera sinais eléctricos que precedem cada batimento cardíaco. (21, (23)

O impulso originado no nodo SA atinge o nodo atrioventricular (AV) que está situado na porção inferior do VD. O nodo AV envia, como resposta, um impulso ao longo da rede nervosa dos ventrículos, permitindo ao músculo cardíaco contrair-se ritmicamente. (21, 23)

Este sistema de condução eléctrica é registado no electrocardiograma (ECG) possibilitando a detecção de algumas alterações causadas por patologias cardíacas.

#### 3.1.2.2 Patologias

De entre os vários tipos de patologias cardíacas, este projecto foca-se na investigação das cardiomiopatias. O termo “Cardiomiopatia” significa, literalmente, “doença do músculo cardíaco”, sendo um grupo heterogéneo e bastante significativo de patologias cardíacas. A consciência da existência das cardiomiopatias quer por parte da comunidade médica, quer

por parte do população em geral, tem sido comprometida por uma confusão persistente, rodeando a sua definição e nomenclatura. De facto, a classificação das doenças do músculo cardíaco provou ser excessivamente complexa e, em muitos aspectos, contraditória. (5, 23)

As cardiomiopatias podem ser definidas como uma patologia que engloba um conjunto de doenças do miocárdio associadas à disfunção eléctrica ou mecânica, que exibem usualmente hipertrofia ou dilatação imprópria à função cardíaca normal. Estas doenças apresentam também uma etiologia muito variada, sendo frequentemente genéticas, mas podendo também ser adquiridas ou mesmo mistas. Existe uma grande variedade dentro deste grupo de doenças e a sua descrição individualizada e detalhada encontra-se fora do âmbito deste projecto. (23)

As cardiomiopatias podem estar confinadas apenas ao coração ou fazer parte de uma desordem sistémica generalizada, levando frequentemente à insuficiência cardíaca progressiva ou até mesmo à morte (5). Como tal, existem dois grupos principais de categorização destas patologias, apresentando como critério de diferenciação o nível de envolvimento do órgão predominante:

- Cardiomiopatias Primárias – são aquelas que estão somente ou maioritariamente confinadas ao músculo cardíaco, verificando-se a sua ocorrência em menor quantidade.
- Cardiomiopatias Secundárias – são aquelas que implicam envolvimento patológico do miocárdio como parte da manifestação de uma variedade de doenças noutros órgãos. A CC faz parte deste grupo, pois é a manifestação do envolvimento cardíaco derivado da cirrose hepática (patologia primária).

### 3.2 Estado da Arte – Cardiomiopatia Cirrótica

Nos primeiros estudos realizados no âmbito da CC há mais de 50 anos atrás, foi estabelecida uma relação entre a deterioração da função hepática e a função cardiovascular, devido à detecção da existência de uma circulação hiperdinâmica<sup>1</sup>. Mais tarde, tornou-se claro que estes pacientes cirróticos exibem uma disfunção cardíaca e circulatória predominantemente governada por vasodilatação periférica<sup>2</sup>; no entanto, os critérios de diagnóstico desta patologia ainda não se encontram completamente definidos. (6)

Resultados de experiências clínicas demonstraram que esta patologia é caracterizada por uma contractilidade reduzida do miocárdio devido à sua hipertrofia, por disfunção sistólica e diastólica e por anormalidades electrofisiológicas, mais concretamente um prolongamento do intervalo QT (Figura 3.3). (6)

Estes sintomas, na ausência de outra doença cardíaca, levaram à criação da entidade clínica denominada “*Cardiomiopatia Cirrótica*”. A CC é definida como um síndrome clínico presente em pacientes com cirrose hepática na ausência de outra doença cardíaca conhecida e não relacionada com as causas de cirrose, sendo que existem várias etiologias possíveis, entre elas, a Alcoólica e a Vírica. As suas características englobam uma contractilidade anormal e atenuada ao *stress* fisiológico, patológico ou farmacológico e/ou relaxação diastólica alterada associada a anormalidades electrofisiológicas. Uma simplificação clínica deste conceito passa por definir a CC como uma perturbação do normal funcionamento do músculo cardíaco, devido a alterações estruturais e funcionais hepáticas nos doentes com cirrose. (5, 24)

Tal como todos os mecanismos fisiológicos, aqueles associados à CC parecem seguir uma ordem de eventos. Assim, estes fenómenos têm a sua origem na hipertensão provocada pela cirrose na veia porta, paralelamente à vasodilatação esplâncnica<sup>3</sup>, ocorrendo assim um aumento do volume sanguíneo total. Esta redistribuição sanguínea leva ao desenvolvimento de um síndrome hiperdinâmico; para fazer face a esta situação, o sistema cardíaco reage aumentando a frequência e o débito cardíacos, e consequentemente o

---

<sup>1</sup> Circulação Hiperdinâmica – caracterizada pela diminuição do volume circulatório funcional. A vasodilatação sistémica e a diminuição da resistência vascular periférica associada resultam na diminuição da pressão arterial diastólica e num esforço de compensação por parte do coração, que irá aumentar o débito cardíaco e a frequência cardíaca.

<sup>2</sup> Vasodilatação Periférica – processo de dilatação dos vasos sanguíneos periféricos (artérias de menor calibre). Em pacientes cirróticos, ocorre uma expansão do volume sanguíneo total antes da formação de ascites. (6)

<sup>3</sup> Circulação Esplâncnica – circulação sanguínea que abastece os órgãos abdominais.

esforço cardíaco. Devido a esta hipovolémia funcional origina-se uma hipotensão ao nível arterial que leva a que os sistemas de vasoconstrição, como o sistema nervoso simpático, se activem, agravando ainda mais a hipertensão portal, e posteriormente a circulação hiperdinâmica e o esforço cardíaco. Assim torna-se cíclica esta sequência de eventos, que justificam que a patologia primária considerada (cirrose hepática) tenha influências negativas ao nível da função cardíaca. (6, 24)

Para além de existir uma circulação hiperdinâmica, outra característica muito relevante desta patologia é que a circulação sanguínea é hiporeactiva, isto é, com reduzida resposta cardiovascular à adrenalina, levando a uma diminuição na performance cardíaca, principalmente em situações de esforço. Esta patologia é, portanto, clinicamente latente, podendo ser desmascarada através da indução de *stress* físico ou farmacológico. (25)

No entanto, apesar de todas estas características serem conhecidas, não existem ainda critérios de diagnóstico precisos para o diagnóstico da CC, utilizando os parâmetros usuais em cardiologia, sendo este, o âmbito principal do presente estudo clínico. (6)

De seguida, efectua-se uma revisão mais extensiva dos aspectos clínicos mais relevantes para a caracterização desta patologia. Esta revisão do estado da arte centra-se mais profundamente nas alterações hemodinâmicas provocadas pela cirrose, do que nos caminhos moleculares afectados por esta patologia e nos sintomas demonstrados.

É importante referir novamente que a alteração destes parâmetros torna-se mais óbvia quando o exame é realizado em condições de esforço induzido, pois trata-se de uma patologia clinicamente latente.

### **3.2.1 Função Sistólica**

A função sistólica pode ser avaliada por parâmetros como o débito cardíaco, a frequência cardíaca e a fracção de ejeção. Na CC existem algumas alterações características desta patologia cuja abordagem no âmbito deste estudo se torna relevante. (6)

Apesar de ter sido identificado em alguns trabalhos científicos um débito cardíaco em repouso normal ou ligeiramente elevado, o que poderia indicar que não existem problemas com a função sistólica, esta é incluída na definição de CC, uma vez que em situação de esforço existe um claro défice cardíaco, não conseguindo o sistema cardiovascular fazer face ao esforço induzido. Em repouso, as pressões cardíacas são usualmente normais em

pacientes com esta patologia. No entanto, quando ocorre esforço físico, as pressões no VE aumentam em alguns pacientes. (6, 24)

Embora o tónus nervoso simpático aumente durante o exercício físico, a performance cardíaca encontra-se debilitada devido à reduzida reactividade cardiovascular. Portanto, a indução farmacológica de *stress* cardíaco pode revelar uma disfunção latente do VE em pacientes com cirrose, como evidenciado pelo aumento no volume diastólico final do VE e pela diminuição na fracção de ejeção, contrariamente ao que é esperado nesta situação. Assim, podemos reafirmar que esta é uma condição clinicamente latente que se pode revelar quando é induzido *stress* físico ao paciente com CC. (6, 24)

A massa ventricular do miocárdio aumenta em alguns pacientes e, em particular, verifica-se a ocorrência da hipertrofia do septo intraventricular. Assim justifica-se a utilização de vários marcadores cardíacos neste estudo clínico de modo a evidenciar danos cardíacos. Entre eles encontra-se a Troponina I (secção A.2) que é uma proteína produzida pelo miócito que se encontra elevada em pacientes nestes casos. (6, 24)

Em resumo, a disfunção sistólica é uma condição que se encontra muitas vezes latente em doentes cirróticos, pois o indivíduo pode aparentar ter uma função sistólica com parâmetros normais, mas que é revelada quando o paciente é sujeito a *stress* físico ou farmacológico.

### 3.2.2 Função Diastólica

A disfunção diastólica refere-se ao decaimento da performance cardíaca de um ou de ambos os ventrículos do coração durante a fase de diástole.

Uma função diastólica anormal, caracterizada por uma diminuição da complacência do VE e por uma relaxação ventricular prolongada ou incompleta, implica um padrão de enchimento dos ventrículos alterado. Assim, o fluxo transmitral encontra-se alterado, denotando-se uma contribuição atrial aumentada em relação ao enchimento inicial (Onda E)<sup>4</sup>, traduzindo-se em alterações, por exemplo, no rácio E/A, como se pode observar no modo de Doppler Espectral (Figura 3.2). (6, 24)

---

<sup>4</sup> Onda E – onda correspondente à velocidade de enchimento ventricular criada pelo enchimento das aurículas na fase de diástole.



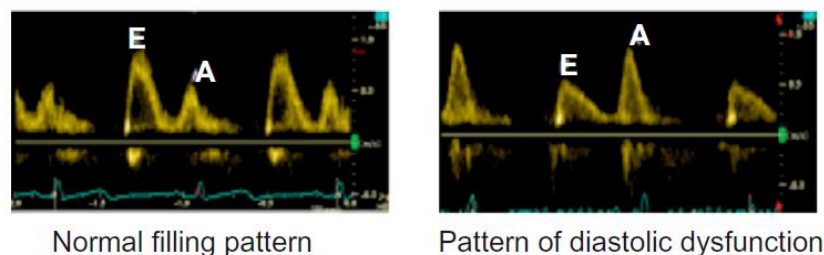


Figura 3.2 – Exemplo de padrão normal e de padrão de disfunção diastólica numa imagem Doppler

O *background* patofisiológico da disfunção diastólica na cirrose é um aumento da rigidez da parede do miocárdio, provavelmente devido à combinação de hipertrofia do miocárdio, fibrose e edema subendotelial. O aumento da rigidez do miocárdio é também reflectido por outros parâmetros da função diastólica, como um tempo prolongado para os ventrículos relaxarem. (24)

Apesar de algumas alterações na função diastólica poderem preceder o desenvolvimento de alterações na função sistólica, ambas podem desenvolver-se simultaneamente. a disfunção diastólica foi também reportada em pacientes com hipertensão portal, em doentes não cirróticos e em pacientes com ascites mas sem hipertrofia cardíaca. É interessante referir que, posteriormente à paracentese<sup>5</sup>, pacientes com cirrose demonstraram uma melhoria da função diastólica, demonstrado por exemplo pelo aumento do rácio E/A. (6, 24)

Mudanças mais severas na função diastólica cardíaca aparecem mais demarcadas em pacientes em descompensação severa, e em pacientes com a combinação de hipertrofia do miocárdio, disfunção contráctil e mudanças nos volumes do coração. A função diastólica reduzida pode ter um impacto no desenvolvimento de outras complicações nos doentes como a formação de ascites. (24)

Existem assim evidências de que a função diastólica está particularmente diminuída em pacientes com cirrose avançada e com ascites. Os parâmetros inerentes à função diastólica são importantes pois podem conter informação acerca dos procedimentos clínicos a adoptar. Estes parâmetros poderão ser avaliados tanto em repouso como em esforço cardíaco, sendo que no presente trabalho será analisada a função diastólica quantificando as alterações nestes parâmetros em indivíduos com cirrose.

<sup>5</sup> Paracentese - Procedimento clínico envolvendo a drenagem de um fluido no interior do corpo humano (ascites)

### 3.2.3 Mudanças Electrofisiológicas

Diferentes estudos sugerem que indivíduos com CC apresentam anomalias na condução de sinais eléctricos cardíacos visíveis no ECG (Figura 3.3); nomeadamente existe um prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) para a frequência cardíaca, que chega a atingir um aumento da ordem dos 50% nestes pacientes. (6)

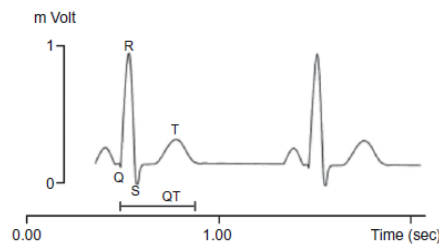


Figura 3.3 - Electrocardiograma

Este prolongamento está fortemente associado a um aumento do risco de falha cardíaca súbita e é facilmente identificável em pacientes com cirrose. No entanto, este prolongamento do intervalo QT não está directamente relacionado com a etiologia da doença hepática, sendo assim observada em ambas as etiologias alcoólicas e não alcoólicas.

## 3.3 Ferramentas Estatísticas

Uma prática comum na pesquisa médica é a busca de formas de descrever como uma variável contínua ou categórica ordinal é capaz de classificar indivíduos em grupos definidos. Um exemplo típico é encontrado nos estudos laboratoriais onde se deseja verificar o desempenho de um teste diagnóstico na classificação de sujeitos como portadores ou não portadores de determinada doença. (26)

Na medicina, tal como noutros campos da ciência aplicada, o objectivo geral da estatística é tornar um observador mais crítico e mais consciente quando, por falta de fontes de informação segura, este tem de agir com base em avaliações subjectivas como a sua opinião. Neste projecto, foi necessário recorrer a ferramentas de análise estatística para podermos analisar e representar a informação contida nos grupos amostrais, e assim podermos concluir relativamente a estes através dos dados neles contidos. (27)

Todas as ferramentas estatísticas utilizadas para o desenvolvimento deste trabalho foram implementadas utilizando o *software IBM SPSS Statistics 19* e o *Microsoft Office Excel*

2007. Com este capítulo pretende-se apresentar, de forma sucinta, os conceitos básicos necessários à compreensão e utilização das ferramentas estatísticas utilizadas para atingir os objectivos do estudo.

### 3.3.1 Estudos Tipo Caso-Controllo

O objectivo principal deste tipo de estudo é determinar se o facto de uma pessoa sofrer de uma determinada doença está directamente relacionada com um determinado factor. Os estudos do tipo Caso-Controllo são uma forma de pesquisa simples e eficiente, e por isso muitas vezes utilizada em pesquisa médica. Através deste tipo de estudos já se verificaram, por exemplo, associações entre factores de risco e vários tipos de cancro. (28)

Neste modelo de estudo, um grupo de indivíduos afectados pela doença em questão é comparado com um grupo de controlo constituído por indivíduos não afectados. É escolhido como padrão de comparação o grupo denominado Grupo de Controlo (GC) e é efectuada a aquisição de dados dos mesmos parâmetros para este e para o Grupo Patológico (GP). Se existirem evidências estatísticas suficientemente relevantes pode-se concluir que existe uma associação entre o parâmetro de risco e a doença.

### 3.3.2 Distribuição Normal

A maioria dos fenómenos da natureza, em especial os biológicos, apresenta variações dentro de um intervalo definido. Se forem realizadas várias medidas, apercebemo-nos que estas raramente são idênticas, principalmente em estudos biológicos, devido a erros aleatórios e à variabilidade natural.

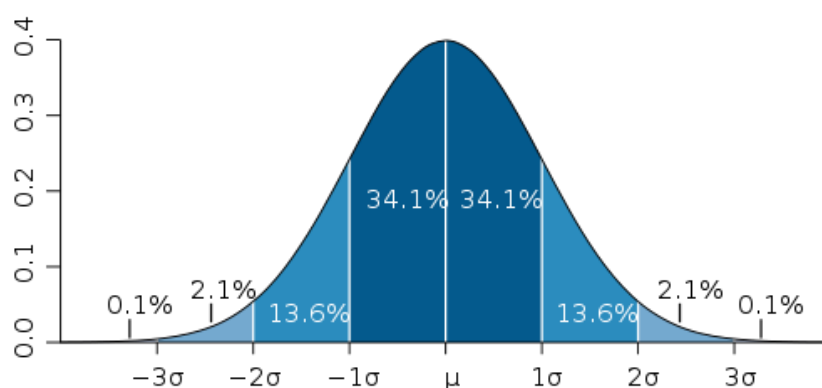


Figura 3.4 – Distribuição Normal

Se forem efectuadas medidas suficientes, é usualmente visível uma distribuição normal (ou distribuição gaussiana). este tipo de distribuição é caracterizada por reunir um grande número de valores em torno da média, que diminuem gradualmente de frequência à medida que se afastam do ponto médio, ou seja, o nível de confiança de um caso pertencer à população normal, quando nos desviamos da média considerando o desvio padrão  $\sigma$ , aumenta como podemos observar na Figura 3.4. (27)

Pode-se fazer uma primeira avaliação acerca da distribuição normal pela análise do coeficiente de *Kurtosis* e de Assimetria. O coeficiente de *Kurtosis* é uma medida do pico da distribuição normal e deve apresentar um valor aproximadamente de 3. O coeficiente de Assimetria é uma medida da simetria ou mais precisamente da falta desta. Numa distribuição normal deve ter um valor próximo de zero. (29)

### 3.3.3 Hipóteses

Frequentemente, em estatística é necessário tomar decisões sobre parâmetros ou distribuições populacionais com base em informações amostrais. Na tomada de decisões são normalmente formuladas hipóteses que serão posteriormente rejeitadas ou não. Tais hipóteses, que podem ser verdadeiras ou não, denominam-se hipóteses estatísticas e, em geral, consistem de afirmações sobre os parâmetros populacionais ou sobre as distribuições de probabilidade das populações. (27, 28)

Em investigação clínica realizam-se pesquisas para testar hipóteses que derivam de teorias relativamente ao caso em estudo. Os dados recolhidos possibilitam tomar uma decisão relativamente à hipótese formulada, que pode levar à rejeição ou não da hipótese e da teoria que teve como base a sua formulação. (30)

O primeiro passo no procedimento de tomada de decisões é formular duas hipóteses acerca da afirmação, a Hipótese Nula ( $H_0$ ) e a Hipótese Alternativa ( $H_1$ ). A  $H_0$  corresponde frequentemente a uma posição geral ou o que é tradicionalmente aceite, sendo assim uma hipótese conservadora, e é usualmente formulada com o objectivo de ser rejeitada. Por exemplo, a  $H_0$  poderá ser que dois fenómenos medidos em grupos diferentes serão iguais ou seja, reflecte a situação em que não há mudança. (28)

A  $H_1$  não terá de ser obrigatoriamente o contrário da hipótese nula. Esta hipótese alternativa corresponde a uma situação em que existe uma alteração face ao que é habitual,

isto é, exprime muitas vezes aquilo que um investigador está a tentar estabelecer com o estudo a ser analisado. Pode-se afirmar que, se a  $H_0$  for rejeitada, a  $H_1$  é corroborada.

Os processos que nos permitem decidir rejeitar ou não uma hipótese, ou determinar se as amostras observadas diferem significativamente dos resultados esperados, são denominados Testes de Hipóteses.

É importante frisar que a  $H_0$  nunca pode ser provada, isto é, os nossos dados podem apenas rejeitar a  $H_0$  ou falhar na sua rejeição. Rejeita-se  $H_0$  em favor da  $H_1$  apenas quando existe evidência estatística significativa fornecida pelos dados. Isto significa que, por exemplo, se se considerar dois grupos, onde num é fornecido tratamento para determinada doença e no outro não, se não existirem diferenças estatísticas suficientemente significativas entre os dois, não significa que não existe nenhuma diferença na realidade, mas sim, que não temos provas suficientes para rejeitar a  $H_0$ .

Em pesquisa médica e científica, as  $H_0$  tem um papel de relevo para testar a significância das diferenças entre grupos patológicos e de controlo por exemplo. A  $H_0$  mais usual neste tipo de teste é que não existe nenhuma diferença entre o GC e o GP (para a variável a ser testada).

No caso particular deste projecto, interessa rejeitar a hipótese nula de que os grupos são iguais entre si, exactamente para se poder provar com relevância estatística em relação à amostra, que existem diferenças entre os diversos grupos presentes no estudo.

### 3.3.4 *p-Value* e Nível de Confiança

A partir do momento em que a  $H_0$  e a  $H_1$  se encontram formuladas, o próximo passo é definir um nível de significância  $\alpha$  bem como o correspondente nível de confiança (NC) definido como  $NC = 100 - \alpha$ . Para efeitos de pesquisa em âmbito clínico é usualmente aceite  $\alpha = 5\%$  pelo que  $NC=95\%$ . O NC é importante pois permite afirmar que a decisão que se toma tem uma determinada confiança. (27)

O *p-value* é a probabilidade de ocorrência do valor particular, observado para a estatística de teste, ou de valores mais extremos quando a  $H_0$  é verdadeira. Quanto menor o valor de *p-value* mais forte será a evidência contra  $H_0$ . O *p-value* é um parâmetro dos testes de hipóteses que fornece informação sobre a validade de  $H_0$  obtida a partir dos dados.

O procedimento é rejeitar  $H_0$  em favor de  $H_1$  se o  $p$ -value for menor ou igual ao NC. Pode-se definir então a regra de rejeição habitual de  $H_0$  quando  $\alpha \geq p$ -value. (27)

### 3.3.5 Outras Ferramentas estatísticas

Devido à extensão da caracterização das ferramentas estatísticas utilizadas, das situações em que devem ser aplicadas e dos requisitos necessários para a sua aplicação, estas apresentam-se brevemente descritas na secção A.1.

Apenas serão abordados os conceitos necessários à sua utilização e não a sua definição matemática exaustiva, por se entender que esse não é o âmbito da presente dissertação.

## 3.4 Metodologia

Nesta secção pretende-se apresentar de forma sucinta a metodologia de aquisição de dados para avaliação dos parâmetros cardíacos dos indivíduos em estudo.

Este estudo clínico considera a avaliação dos parâmetros seleccionados em repouso e em esforço cardíaco num grupo de indivíduos com CC e num Grupo de Controlo (GC) constituído por indivíduos saudáveis, para posterior comparação. Na presente dissertação apenas serão apresentados os dados de avaliação em repouso para o Grupo Patológico (GP), por não ter sido possível realizar em tempo útil a aquisição dos restantes grupos necessários à conclusão do estudo clínico.

Apresenta-se ainda o método utilizado para segmentação da amostra, de modo a possibilitar uma posterior análise estatística com vista a concluir sobre os objectivos propostos neste estudo clínico.

### 3.4.1 Base de Dados de Cardiomiopatia Cirrótica

Os parâmetros considerados neste estudo resultam de uma revisão bibliográfica exaustiva das características patofisiológicas da CC e dos parâmetros ecocardiográficos e hematológicos disponíveis, assim como das *guidelines* e *standards* de análise clínica de ecocardiografia, para atingir os objectivos propostos, ou seja, caracterizar exaustivamente a patologia em questão. (6, 24, 25, 31, 32, 33, 34, 35)

A selecção dos 84 parâmetros utilizados no estudo clínico (que se encontram enunciados e descritos sucintamente na secção A.2 devido à sua extensão), foram discutidos com o clínico de modo a adequá-los da melhor forma possível aos meios tecnológicos disponíveis para a realização deste. O seu registo foi efectuado através de uma base de dados digital, utilizando como suporte o *software Microsoft Office Excel 2007*.

Todos os testes estatísticos descritos nesta secção foram implementados no *software IBM SPSS Statistics 19*. Este *software* realiza os testes de forma totalmente automática bastando definir correctamente as variáveis a serem analisadas sendo, no entanto, insensível no que respeita aos pressupostos para a utilização dos testes, cabendo ao utilizador escolher o teste estatístico apropriado e interpretar os resultados de forma correcta. Os resultados dos testes estatísticos utilizados para os parâmetros considerados encontram-se listados nas secções A.4 e A.5.

Adicionalmente aos parâmetros clássicos da cardiologia foram contemplados na base de dados os parâmetros provenientes da aplicação clínica VVI, que serão discutidos na secção 3.4.4.

### **3.4.2 Divisão da amostra da Cardiomiopatia Cirrótica**

Para atingir os objectivos propostos dividiu-se a amostra recolhida em GC e GP, e em exames realizados em repouso e em esforço cardíaco, contando-se na totalidade 4 grupos principais. Programou-se que os GC deveriam incluir na sua maioria indivíduos masculinos com uma média de idades similar aos indivíduos do GP, de modo a fornecer uma aproximação o mais fiel possível a este. Dividiu-se ainda os GP nas várias classes da escala *Child-Pugh* (Tabela 3.2), de modo a encontrar possíveis diferenças dentro destes, nos parâmetros hematológicos e cardíacos considerados neste estudo, com o agravamento da condição hepática.

Assim, de modo a atingir todos os objectivos definidos para este estudo clínico, todos os grupos aqui definidos e considerados neste projecto foram comparados com base nas ferramentas estatísticas apresentadas na secção 3.3.

### 3.4.3 Metodologia de escolha dos testes estatísticos apropriados

No caso particular desta metodologia de análise, previamente à utilização do teste estatístico com o objectivo de encontrar diferenças dentro dos grupos considerados, isto é, da *One-Way* ANOVA, era necessário proceder à verificação de dois pressupostos:

- A normalidade das populações para cada categoria de classe *Child-Pugh*, utilizando para esse efeito o teste de *Shapiro-Wilk*.
- A homogeneidade de variâncias entre os grupos, utilizando-se o teste de *Levene*.

A verificação dos pressupostos para a utilização dos vários testes estatísticos e a consequente utilização do mais adequado para a situação em questão é muito importante, uma vez que a escolha do teste errado poderia comprometer as conclusões.

Quando apenas o pressuposto da normalidade para a utilização da *One-Way* ANOVA falha no parâmetro em análise, ou seja, quando o teste de *Shapiro-Wilk* retorna um *p-value* inferior a 0.05, utiliza-se a alternativa não paramétrica a este teste, ou seja, o teste de *Kruskal-Wallis* uma vez que é o mais potente nestas situações.

Nos parâmetros em que apenas falha o teste de homogeneidade, ou seja, naqueles que apresentam um *p-value* superior a 0.05 no teste de *Levene*, utiliza-se a *One-Way* ANOVA / *Welch*; este teste, sendo uma adaptação da ANOVA para esta situação específica, é calculado em paralelo ao resultado “convencional” do teste *t* / ANOVA pelo *SPSS* bastando ao utilizador seleccionar o *p-value* adequado no *output* do *SPSS*.

Numa situação em que ambos os testes falham, ou seja, quando estamos na presença de uma população que não é normalmente distribuída nem na qual exista homogeneidade de variância estes os grupos considerados, é aplicado o teste de *Welch*. Embora o teste de *Kruskal-Wallis* não necessite da existência de uma população normal, assenta muito fortemente na existência da homogeneidade de variâncias; por seu lado, o teste de *Welch* não é tão afectado pela falta de normalidade e como tal opta-se pela sua utilização na ocorrência destes casos. (36)

Na situação em que ambas as condições se encontram satisfeitas utiliza-se simplesmente a *One-Way* ANOVA.

Tendo por base estes critérios, e após a execução do teste apropriado no *SPSS*, se o *p-value* resultante deste for inferior ao nível de confiança considerado, ou seja, se *p-value* < 0.05 pode-se rejeitar a  $H_0$  das médias serem iguais entre os grupos, concluindo-se assim que existe uma diferença estatisticamente significativa entre pelo menos um dos grupos



considerados para o parâmetro em análise. Caso contrário, se  $p\text{-value} \geq 0.05$ , não se rejeita  $H_0$  e portanto conclui-se que não existem diferenças suficientemente significativas entre nenhum dos grupos.

#### 3.4.4 Aplicação Clínica VVI – *Velocity Vector Imaging*

Esta tecnologia permite aos clínicos medirem e avaliarem a função cardíaca com melhor confiança e discernimento relativamente às técnicas convencionais, pois esta aplicação clínica fornece um auxílio quantitativo e standardizado à tomada de decisão e pode permitir uma melhoria na detecção de anomalias do músculo cardíaco em pacientes com CC.

Utilizando apenas uma imagem de ecocardiografia do modo B, esta aplicação clínica representa vectores gráficos individuais para facilitar a visualização da direcção e da velocidade relativa do movimento do tecido cardíaco em tempo real, e assim alertar o utilizador para movimentos subtis e anormais do miocárdio.

Uma vez que assenta na avaliação posterior das imagens obtidas no exame ecocardiográfico, utilizando um algoritmo avançado desenvolvido especificamente para a análise de parâmetros cardíacos, é possível ultrapassar as limitações da quantificação tradicional baseada no efeito de Doppler, uma vez a análise efectuada é completamente independente deste efeito físico.

Desta forma, esta tecnologia representa para os médicos uma ferramenta auxiliar relevante para tomada de decisão clínica permitindo examinar com detalhe o movimento do miocárdio em qualquer fase do ciclo cardíaco.

Os parâmetros quantitativos disponíveis na aplicação clínica para medir a função cardíaca são o *Peak* e o *Time-to-Peak* (circunferencial, longitudinal e radial) para cada critério passível de análise - *Velocity*, *Strain*, *Strain Rate* e *Displacement* (secção A.3) - quer na sua medida média, quer individualmente para os seis segmentos do ventrículo. Para além do estudo do ventrículo, esta aplicação clínica possibilita ainda a análise de todas as câmaras do coração a partir de qualquer ângulo e de qualquer posição da sonda. (31)

Uma vez que estamos a estudar uma patologia clinicamente latente, não se esperam encontrar muitas divergências nos parâmetros clássicos de cardiologia entre os vários grupos de cirrose bem como entre o GC, num exame efectuado em repouso a um doente

com CC, não se conseguindo segmentar estes pacientes em classes com base nestes critérios.

Tal como referido anteriormente, um dos objectivos da utilização desta aplicação clínica prende-se com a possibilidade do VVI conseguir apresentar as diferenças subtis entre esses doentes, não observáveis através das técnicas convencionais de ecocardiografia.

A Figura 3.5 mostra o aspecto do *interface* da aplicação clínica que o médico utiliza para analisar os diferentes segmentos do ventrículo.



Figura 3.5 – Syngo VVI

### 3.5 Análise de Resultados

Nesta secção apresentam-se os resultados obtidos derivados do estudo clínico do comportamento da entidade clínica denominada CC e a quantificação do modo como a função cardíaca se encontra alterada nestes doentes. Um levantamento exaustivo dos parâmetros cardíacos e hematológicos associados à função cardíaca e hepática, relevantes para o diagnóstico e posterior análise estatística destes, podem permitir que no futuro seja possível um diagnóstico preciso desta condição.

Sendo a CC uma patologia clinicamente latente, de modo a caracterizar convenientemente as características desta seria necessário obter um GC e um GP para a situação de exame em repouso e em *stress* cardíaco. Apenas foi possível recolher dados relativos ao GP para os pacientes em repouso, não tendo sido realizados quaisquer exames em esforço cardíaco devido a limitações temporais relacionadas com os *timings* envolvidos. Isto revela-se uma limitação importante deste estudo clínico; no entanto, a metodologia de análise desenvolvida para além de poder ser utilizada nos dados obtidos, poderá ser utilizada posteriormente para a análise dos dados clínicos em *stress* cardíaco. A amostra final obtida contava então com 23 entradas no GP em repouso de indivíduos com cirrose hepática e complicações cardiovasculares.

Foi utilizada a aplicação clínica VVI pois existe a possibilidade de esta conseguir evidenciar anormalidades no normal funcionamento do miocárdio, mesmo quando não se está a realizar o exame em *stress*.

#### 3.5.1 Grupo de Controlo vs Grupo Patológico

Na caracterização das diferenças entre o GC e o GP tencionava-se utilizar a  $H_0$ :

$$H_0: \mu_{GC} = \mu_{GP} \quad \text{Equação 3.1}$$

onde  $\mu$  representa a média do respectivo grupo. A avaliação das potenciais diferenças entre estes seria alcançada pela aplicação do teste estatístico adequado e, consequentemente, através da avaliação do *p-value* resultante.

Embora aquando da elaboração da metodologia de análise estatística ter sido projectada a recolha dos mesmos parâmetros cardíacos para o GC e para o GP, não foi possível adquirir um GC em tempo útil para efectuar a análise estatística adequada. No entanto, existem parâmetros no GP que derivados, das suas características, podem indicar anormalidades

sem ser necessário um GC. De facto, considerando estes e alguns outros dos parâmetros mais relevantes da função cardíaca apresentados na Tabela 3.3, pode-se verificar que não existem divergências significativas entre os valores de referência e as médias do GP.

Tabela 3.3 – Comparação do GP com Valor de Referência (21, 37)

Parâmetro	Valor Média GP	Valor de Referência	Intervalo de Referência
Rácio E/A	$1.17 \pm 0.16$	-	> 1
Fracção Ejecção	$62 \pm 7 \%$	65 %	55 - 70 %
Débito Cardíaco	$6.8 \pm 2.1 \text{ L/min}$	5.0 L/min	4.0 – 8.0 L/min
Volume Sistólico	$90 \pm 25 \text{ mL}$	70 ml	55-100 ml
Frequência cardíaca	$82 \pm 18 \text{ bpm}$	72 bpm	60 – 100 bpm
Intervalo QT	$405 \pm 54 \text{ ms}$	400 ms	400-430 ms
Intervalo QTc	$441 \pm 33 \text{ ms}$	-	<440 ms

Da Tabela 3.3 observa-se que os únicos parâmetros que se destacam significativamente dos valores de referência são os parâmetros electrofisiológicos. De facto, o intervalo QT e o intervalo QTc encontram-se ligeiramente aumentados no GP em relação ao valor de referência, tal como indicado na secção 3.2.3. No entanto, os restantes parâmetros encontram-se dentro dos valores de referência, corroborando que nesta patologia não são observáveis alterações em repouso. Devido à extensão dos parâmetros considerados, as restantes médias encontradas para cada parâmetro do GP encontram-se na secção A.5.

Embora esta análise preliminar esteja de acordo com esperado, visto a CC ser uma patologia clinicamente latente, não se pode considerar estas conclusões muito fortes, uma vez que seria necessário uma comparação entre o GC e o GP com base nos testes estatísticos propostos para permitir a caracterização exaustiva desta patologia, bem como uma amostra de dimensão superior.

### 3.5.2 Diferenças dentro do Grupo Patológico

Encontrar diferenças estatisticamente relevantes dentro do GP para assistir a caracterização de indivíduos doentes, ou seja, evidenciar a variação dos parâmetros cardíacos e hematológicos com a degradação da função hepática, pode ser bastante útil para a prática clínica. Como tal, utilizando a amostra disponível, pode-se aplicar a análise estatística proposta de modo a evidenciar eventuais diferenças dentro deste.

Dividindo a amostra por Classes *Child-Pugh* (A, B e C), pretende-se testar a existência de diferenças dentro do GP, com base nos dados provenientes da amostra obtida, tendo portanto a Hipótese Nula:

$$H_0: \mu_A = \mu_B = \mu_C \quad \text{Equação 3.2}$$

onde  $\mu$  representa a média do respectivo grupo.

A distribuição de casos patológicos encontra-se esquematizada na

Figura 3.6:



Figura 3.6 - Distribuição de Casos pelas Classes *Child-Pugh*

De modo a aplicar as diversas ferramentas exploradas na secção A.1, foi necessário verificar em primeiro lugar se os pressupostos inerentes à sua utilização se encontravam satisfeitos, com base na metodologia proposta na secção 3.4.3, tendo em atenção que se sabe tratar-se de um grupo de amostras independentes, devido ao modo como os dados foram adquiridos.

Os resultados do teste de *Shapiro-Wilk* indicam que existem alguns parâmetros que não são normalmente distribuídos para, pelo menos, uma das classes *Child-Pugh*, pois apresenta um *p-value* inferior a 0.05 para alguns. Estes parâmetros encontram-se listados na secção A.4. Existem também alguns parâmetros que não apresentam homogeneidade de variâncias entre as classes *Child-Pugh*, pois exibem um *p-value* menor que 0.05 resultante do teste de *Levene* (secção A.4). A falha simultânea dos dois testes ocorreu em alguns parâmetros sob análise, nomeadamente na mioglobina, no PCR, no TGO, na Ureia e na dimensão da Parede Posterior.

Devido à sua extensão, na secção A.5 encontram-se detalhados os resultados dos testes estatísticos utilizados, assim como as médias para cada parâmetro considerando as classes *Child-Pugh*. Na Tabela A.6, pode-se observar que o *p-value* é inferior a 0.05 nas variáveis que definem a atribuição dos pontos da classe *Child-Pugh* (Bilirrubina Total, Albumina e INR), rejeitando-se assim a  $H_0$ . Deste modo, pode-se concluir que as ferramentas

estatísticas foram correctamente implementadas e traduzem resultados credíveis, uma vez que conseguem encontrar diferenças nos parâmetros onde estas foram artificialmente incluídas, ou seja, nos parâmetros que são utilizados para definir a estratificação por classes *Child-Pugh* (Tabela 3.4).

Tabela 3.4 – Média dos Parâmetros (Tabela A.6)

Parâmetro	A	B	C
Bilirrubina Total (mg/dL)	$0.91 \pm 0.65$	$1.97 \pm 0.65$	$4.20 \pm 1.67$
Albumina (g/dL)	$4.00 \pm 0.30$	$2.70 \pm 0.39$	$2.45 \pm 0.61$
INR	$1.28 \pm 0.11$	$1.45 \pm 0.09$	$1.85 \pm 0.39$

Estes testes apenas indicam que pelo menos uma das médias dos parâmetros é estatisticamente diferente. Para verificar entre que classes os parâmetros são efectivamente diferentes, efectua-se um teste *post-hoc*, utilizando *Tukey* para a Bilirrubina Total e Albumina uma vez que existe Homogeneidade de Variâncias e *Games-Howell* para o INR dado que esta condição não se verifica (Tabela 3.5). Estes testes são brevemente abordados na secção A.1.

Tabela 3.5 - Resultados *post-hoc* para Bilirrubina Total, INR e Albumina

Classes	Bilirrubina Total	INR	Albumina
A-B	0.705	0.202	<b>0.006</b>
A-C	<b>0.003</b>	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>
B-C	<b>0.002</b>	<b>0.010</b>	0.593

Estes valores de *p-value* permitem concluir que embora exista uma diferença entre as médias de algumas das classes, este facto não é transversal a todas. No entanto, em todos os parâmetros considerados foi possível distinguir os casos mais leves dos mais severos (classes A-C).

Para além dos parâmetros analisados acima, pode-se rejeitar a  $H_0$  para alguns outros, ou seja, encontraram-se diferenças estatisticamente relevantes entre a quantidade de Sódio, PCR e Taxa Protrombina para as diferentes classes *Child-Pugh*. Enquanto os resultados do parâmetro Sódio não merecem relevo nesta análise, por não se tratar de um parâmetro relevante da função cardíaca nem da função hepática, pode ser interessante explorar um pouco as diferenças da Taxa de Protrombina e a Proteína C Reactiva. As médias destes parâmetros para as diferentes classes encontram-se na Tabela 3.6:

Tabela 3.6 – Resultados *post-hoc* PCR e Taxa Protrombina

Classe <i>Child-Pugh</i>	A	B	C
Taxa de Protrombina	69.7 % $\pm$ 8.6	59.3 % $\pm$ 4.7	46.5 % $\pm$ 10.7
Proteína C Reactiva	0.22 $\pm$ 0.13	2.51 $\pm$ 2.20	6.52 $\pm$ 7.16

Os resultados do teste *post-hoc* para estes parâmetros são:

Tabela 3.7 – Resultados *post-hoc* Taxa Protrombina e PCR

Classes	Taxa Protrombina	PCR
A-B	0.247	0.074
A-C	<b>0.002</b>	<b>0.020</b>
B-C	<b>0.019</b>	0.182

Do mesmo modo que anteriormente, é possível encontrar diferenças significativas entre as classes A e C dos dois parâmetros.

Sendo a Proteína C-Reactiva uma proteína plasmática que aumenta com o deterioramento do estado de saúde do fígado, era de esperar que a sua concentração aumentasse com o aumento de severidade da doença hepática reflectida na classe *Child-Pugh*. Por seu lado, a taxa de protrombina deveria ser superior a 70% em indivíduos normais, sendo também um indicador do normal funcionamento do fígado, sendo que a sua diminuição se reflecte nos grupos considerados (Tabela 3.6). No entanto, nenhum destes parâmetros, por si só, pode ser considerado relevante para a caracterização desta patologia.

Deste modo, a análise estatística efectuada também foi suficientemente sensível para encontrar diferenças entre parâmetros hematológicos que reflectem a saúde do fígado, no entanto, estes parâmetros, embora úteis para descrever o estado de saúde do paciente, não trazem grandes mais-valias ao objectivo proposto nesta dissertação, ou seja, não são parâmetros que descrevam mudanças no normal funcionamento cardíaco. Logo, uma caracterização mais aprofundada da patologia seria alcançada com base no estabelecimento de diferenças estatisticamente relevantes nos parâmetros ecocardiográficos. No entanto, posteriormente à aplicação da análise estatística proposta, não se encontrou quaisquer diferenças estatisticamente relevantes entre as classes *Child-Pugh* no que respeita estes parâmetros, em particular alguns dos mais importantes, como a Fracção de Ejecção e o Débito Cardíaco. Similarmente, não foram identificadas diferenças nos parâmetros

provenientes do exame Doppler, como por exemplo, a relação E/A e a relação S/D (Anexo A.5).

Os resultados desta análise vão ao encontro do que se esperava uma vez que, devido às características da patologia, era espectável não se verificar diferenças na função cardíaca com o aumento da severidade da doença hepática dentro do GP, uma vez que os exames foram realizados em repouso. Deste modo, a ausência de diferenças, principalmente para os parâmetros da função sistólica, pode ser justificada precisamente por tratar-se de uma patologia clinicamente latente. É de notar ainda que a dimensão da amostra pode ter um impacto negativo na metodologia estatística utilizada, uma vez que os testes estatísticos poderão não produzir resultados tão fidedignos como o desejado.

Relativamente a alterações electrofisiológicas estaríamos à espera de encontrar um prolongamento do intervalo QT com o agravamento da doença. No entanto, podemos verificar que para além das classes não serem suficientemente diferentes entre si, ocorreu mesmo uma inversão entre as médias deste parâmetro, como evidenciado na Tabela 3.8:

Tabela 3.8 – Variação do parâmetro Intervalo QT e QTc

Classe Child-Pugh	Número casos	Intervalo QT (ms)	Intervalo QTc (ms)
A	1	424	432
B	6	443 ± 67	460 ± 47
C	11	383 ± 39	433 ± 22

Assim, é fácil verificar que a dimensão da amostra condiciona os resultados possíveis de retirar deste estudo clínico.

Utilizando o Teste de *Spearman* para avaliar a relação entre as diferentes variáveis categóricas incluídas no estudo com a escala Child-Pugh, podemos concluir (através da análise da Tabela A.7) que existe uma relação moderada e estatisticamente significativa entre a presença de ascites e esta classificação, uma vez que o coeficiente de Spearman apresenta um valor de  $\rho_s = 0.447$  associado a *p-value* de 0.032; por sua vez, a associação com o grau de encefalopatia foi ainda mais fraca ( $\rho_s = 0.214$  e *p-value* = 0.326).

Estes resultados são um pouco inesperados uma vez que, à semelhança do que sucedeu na análise anterior, esperar-se-ia encontrar uma associação clara e forte entre o grau de encefalopatia hepática, a presença de ascites e as classes *Child-Pugh*, pois estes parâmetros também fazem parte do método de atribuição dos pontos às classes *Child-Pugh* (Tabela



3.1). Os restantes resultados deste teste estatístico encontram-se listados na secção A.5 e através da sua análise pode-se concluir que não existe uma relação forte entre nenhum parâmetro e a escala Child-Pugh.

Estes resultados podem ser justificados devido à subjectividade inerente à medição destes parâmetros, que ao contrário dos parâmetros numéricos anteriores, não possuem uma medida objectiva e unívoca. De facto, e dando o exemplo do parâmetro Grau de Encefalopatia, devido à grande heterogeneidade de sintomas que o corpo humano pode manifestar, existiam alguns casos em que, embora tivessem sido classificados com Classe C, os pacientes não apresentavam encefalopatia, e vice-versa. Em adição a este factor, e tal como o restante estudo clínico, a dimensão da amostra não permitiu que os resultados estatísticos produzidos possam ser considerados como fidedignos.

### 3.5.3 Aplicação Clínica *Velocity Vector Imaging*

Esta secção do estudo mostrava grande potencial no sentido em que a aplicação clínica VVI poderia demonstrar anormalidades no normal funcionamento do miocárdio, revelando uma disfunção cardíaca, mesmo em condições de repouso, e que não fosse perceptível com base em exames mais “convencionais”.

No entanto, não foi possível obter uma amostra com relevância estatística uma vez que apenas estão disponíveis 5 exames com base neste método, onde todos os 5 indivíduos foram categorizados com *Child-Pugh C* e onde apenas foi medido o parâmetro *Strain*. Embora a obtenção de um GC, no verdadeiro sentido da expressão, se ter demonstrado uma impossibilidade, pois apenas foi possível a obtenção de uma imagem (que pode servir como exemplo - Figura 3.7) correspondente a um indivíduo saudável, a aplicação clínica VVI fornece uma avaliação quantitativa do *Time to Peak*, sendo que são perceptíveis algumas alterações na função cardíaca nos indivíduos patológicos considerados. De facto, em todos estes casos foi possível identificar segmentos no miocárdio do VE que não se encontravam como valores normais, como se pode perceber na comparação da Figura 3.7 entre um caso patológico (lado esquerdo) e um caso de um indivíduo saudável (lado direito):

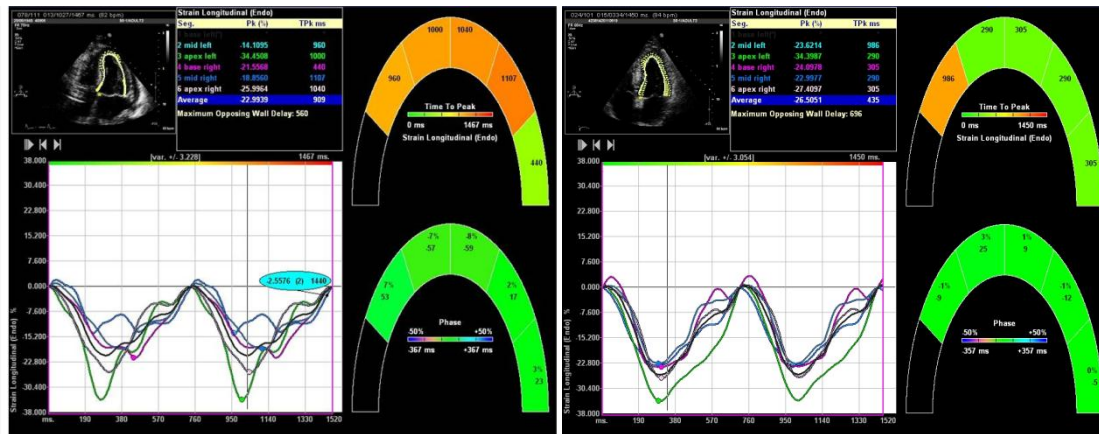


Figura 3.7 – Resultado clínico da Aplicação VVI com uma disfunção cardíaca evidente do VE na imagem do lado esquerdo e um exemplo de um indivíduo saudável no lado direito

Em todos os casos patológicos considerados, esta aplicação clínica detectou mudanças no funcionamento normal do coração, sendo que os dados relativos a esta informação estão esquematizados na Tabela 3.9.

Tabela 3.9 – Parâmetros VVI de *Strain Longitudinal*

	Peak (%)	Time to Peak (ms)
GP	$-21.36 \pm 1.36$	$776 \pm 157.4$
Indivíduo saudável	-26.51	435

Embora esta comparação não possua o rigor necessário para se poderem retirar conclusões fortes, pode-se observar que o valor para o *Time to Peak* e para o *Peak* são substancialmente diferentes neste caso particular. Assim, pode-se afirmar que aparentam existir evidências que apontam no sentido desta aplicação clínica ser sensível a alterações muito subtis na função cardíaca, que podem não ser visíveis pelo clínico sem a assistência desta ferramenta quantitativa de apoio ao diagnóstico. Serão necessários mais estudos científicos no sentido de avaliar com maior rigor as potencialidades das utilizações possíveis desta aplicação clínica.

## 4 Avaliação de lesões oncológicas mamárias com recurso a quantificação por *Strain Ratio*

### 4.1 Anatomia Mama

A mama, situada na parede anterior do tórax e cobrindo o músculo peitoral da mulher, é um órgão maioritariamente composto de tecido glandular, adiposo e fibroso. A principal função deste órgão é a produção de leite, pelo que é essencialmente constituído por lóbulos – as glândulas produtoras de leite. Uma mama apresenta a quantidade máxima de aproximadamente 20 lóbulos, cada um com o correspondente ducto lactífero (canais responsáveis pela condução da secreção glandular para o exterior). Os ductos agregam-se e formam seios lactíferos que terminam no mamilo, local de expulsão do leite produzido. Estes componentes encontram-se rodeados de tecidos de suporte, denominados ligamentos de Cooper, que mantêm o órgão suspenso em relação ao músculo peitoral e parede torácica. (38 - 41)

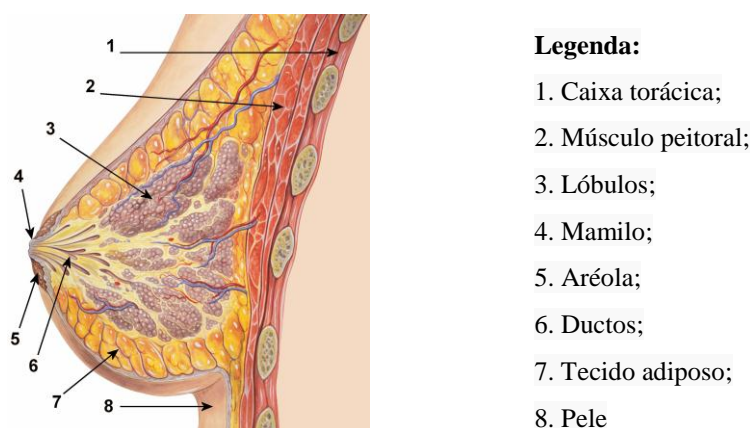


Figura 4.1 – Anatomia da Mama Humana

Devido ao facto do tecido mamário estar sujeito a modificações ao longo de várias etapas da vida da mulher, sobretudo durante a gravidez e lactação, a anatomia normal da mama sofre várias alterações que podem evoluir e, eventualmente, desenvolver-se a longo prazo sob a forma de patologias mamárias. (39)

### **4.1.1 Patologias da Mama**

Existem várias patologias associadas ao tecido mamário, podendo estas ser classificadas como benignas ou malignas, dependendo da sua forma, dimensões e comportamento, entre outros factores, que serão descritos seguidamente.

#### **4.1.1.1 Patologias Benignas**

As evoluções dos tecidos classificadas como patologias benignas implicam frequentemente sintomas que incluem dor e se manifestam sob a forma de protuberâncias, como é o caso dos quistos e fibroadenomas. Também englobadas nesta categoria estão a secreção pelo mamilo e infecção.

#### **Quistos**

Um quisto mamário é representado por uma estrutura em forma de bolsa de aspecto redondo ou oval contendo fluído, podendo ocorrer isoladamente ou em grande número. Geralmente, estas formações apresentam linhas de contorno evidentes e são na maioria das vezes palpáveis. Em termos dimensionais, os quistos podem ser classificados como micro quistos (ao possuírem diâmetro compreendido entre 3mm e 5mm) ou macro quistos (para diâmetros entre 6mm e 10mm). Os quistos podem provocar desconforto e dor, apesar de serem normalmente benignos. Quanto às suas características, podem ser de dois tipos: simples ou complexos.

Os quistos simples caracterizam-se numa imagem ecográfica por uma boa diferenciação entre estes e os tecidos circundantes, possuindo paredes finas e uma zona de transmissão mais elevada, sendo que esta estrutura será provavelmente preenchida por líquido. Nestes casos, perante tais características de benignidade, a realização de biópsia é dispensável, sendo a ecografia muitas vezes um método de diagnóstico aceite no caso de quistos simples.

Por seu lado, os quistos complexos possuem características que os incluem num grupo mais variado, com diversas probabilidades de malignidade, gerando dúvidas e levando assim à realização de uma grande quantidade de biópsias. (39, 41)

## Fibroadenomas

Os fibroadenomas constituem estruturas proeminentes resultantes da proliferação de tecido fibroepitelial, estando posicionados paralelamente aos tecidos mamários e apresentando uma forma oval ou alongada. Também estas formações apresentam características evidentes de benignidade, como as bordas bem definidas e mobilidade. A ausência de dor, bem como o desenvolvimento lento associado a estas estruturas é outra particularidade que encaixa tipicamente na categoria das lesões benignas da mama. (39, 41)

### 4.1.1.2 Patologias Malignas – Cancro da Mama

O cancro da mama é uma das doenças mais comuns na população feminina. Existem vários tipos de cancro da mama, sendo que todos têm origem na proliferação de células cancerígenas nos tecidos mamários, resultantes de mutações genéticas que levam a uma taxa de divisão descontrolada. As características e sintomas do cancro dependem fortemente do facto de a lesão se encontrar limitada ao tecido que a gerou, ou de ter metastizado para áreas próximas ou afastadas no corpo. Alguns dos sintomas mais comuns incluem alterações no tamanho, forma ou palpação da mama, retracção ou sensibilidade do mamilo, aparecimento de protuberâncias na mama, aumento do volume dos nódulos linfáticos, dor ou desconforto irregulares, entre outros.

O cancro de mama pode manifestar-se sob várias formas, sendo as mais comuns diagnosticadas como carcinoma ductal ou lobular, podendo cada um destes ser ainda categorizado como *in situ* ou invasivo. O carcinoma ductal emana das células dos ductos mamários, enquanto o carcinoma lobular provém dos lóbulos.

Por sua vez, os carcinomas *in situ* referem-se aos cancros que ainda não invadiram zonas adjacentes, enquanto a nomenclatura “invasivo” significa que as células do tumor invadiram as regiões mais próximas, tendo já sido, portanto, iniciado o processo de metástase do tecido cancerígeno. (38, 41, 42)

### 4.1.2 BI-RADS

Em 2000 o *Dutch Institute for Health Care Improvement* escolheu para o *standard* de imagens mamárias o sistema BI-RADS - *Breast Imaging Reporting and Data System*. Este sistema é o resultado do esforço colaborativo de muitos grupos de saúde sendo publicado e

registado pelo *American College of Radiology* (ACR), e veio substituir todos os sistemas utilizados anteriormente uma vez que estes não permitiam qualquer tipo de quantificação e utilizavam termos muito subjectivos e indeterminados não baseados nas descobertas imagiológicas. (43)

Este sistema pretende standardizar os diagnósticos de mamografia, reduzir divergências na interpretação das imagens mamárias e facilitar a comunicação do diagnóstico entre profissionais de saúde.

O BI-RADS contém um léxico de terminologia standardizada para Mamografia, Ecografia Mamária e Ressonância Magnética Mamária, ou seja, embora este sistema tenha sido primariamente criado para a Mamografia, o seu léxico e classificação foram extendidos às restantes áreas. (44)

Além das categorias de diagnóstico BI-RADS, o sistema possui ainda uma generalização para a organização de relatórios e para o tipo de padrão mamário, sendo que no presente estudo se considera apenas a primeira. Este sistema está dividido em 7 Categorias de Diagnóstico. (43, 45)

### **BI-RADS 0 – Inconclusivo**

O BI-RADS 0 é atribuído quando o clínico considera a imagem de diagnóstico inconclusiva, sendo necessária informação adicional para a avaliação da lesão ou quando é necessário rever exames anteriores. É aconselhável aos clínicos evitar esta categoria, efectuando imediatamente exames complementares ou rever exames antigos antes de efectuar o relatório.

### **BI-RADS 1 – Sem Lesão**

Esta categoria é atribuída quando, na imagem de diagnóstico, não se observou nenhuma lesão.

### **BI-RADS 2 – Lesão Benigna**

À semelhança do BI-RADS 1, esta é uma categoria de avaliação normal, mas na qual o clínico descreve uma lesão benigna no relatório. Fibroadenomas, Quistos, Lipomas,

Galactocelos, são exemplos de lesões benignas que podem ser rotuladas como tal com segurança. O clínico pode também descrever implantes e gânglios linfáticos intramamários concluindo que não existem evidências de malignidade.

### **BI-RADS 3 – Lesão provavelmente Benigna**

Uma lesão incluída nesta categoria apresenta um risco de malignidade inferior a 2%. Não é expectável que este risco se altere a curto prazo, sendo no entanto sugerido *follow-up* clínico. O radiologista pode escolher comentar acerca da sua estabilidade.

Lesões habitualmente incluídas nesta categoria são lesões não palpáveis e massas não detectadas numa mamografia de rastreio (a não ser que se possa provar por outro método tratar-se de um quisto, um gânglio linfático mamário ou outro tipo de lesão benigna).

O *follow-up* inicial é usualmente uma mamografia unilateral aos 6 meses, seguida de um exame bilateral aos 12 e 24 meses após o primeiro exame. Se o diagnóstico não se alterar, o grau de BI-RADS deve ser reduzido para BI-RADS 2 e não será necessário qualquer *follow-up* posterior. No entanto, se uma lesão BI-RADS 3 mostrar alguma mudança num *follow-up*, o grau de BI-RADS deverá aumentar e deverão ser tomadas as acções adequadas.

### **BI-RADS 4 – Anormalidade Suspeita**

Esta categoria deve ser reservada para lesões que não possuem a aparência clássica de benignidade, sendo que este grupo uma amplitude de probabilidade de malignidade elevada (2-95%). Muitas vezes é aconselhada a subdivisão desta categoria em 4A, 4B e 4C tornando a probabilidade de malignidade mais restrita, de forma a garantir o devido *follow-up* da patologia.

### **BI-RADS 5 – Altamente Sugestivo de Malignidade**

Esta categoria é reservada para lesões que tem a aparência clássica de cancro mamário, com mais de 95% de probabilidade de malignidade.

## BI-RADS 6 – Malignidade comprovada por Biopsia

O BI-RADS 6 é reservado para lesões malignas identificadas com biopsia anteriormente ao exame que se realiza no momento. Esta categoria foi adicionada à classificação de forma a garantir o registo do diagnóstico, particularmente em casos em que os doentes são tratados com quimioterapia, o tumor pode tornar-se menos visível (Figura 4.2).

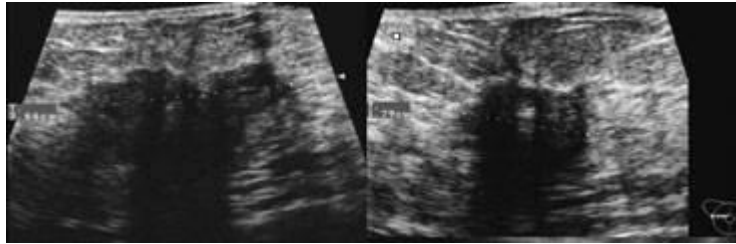


Figura 4.2 – Imagem modo B mostrando a diminuição de um tumor após quimioterapia num exame de *follow-up*

## 4.2 Estado da Arte

### 4.2.1 Elastografia

A El é uma técnica ultrasonográfica que proporciona informação acerca das propriedades mecânicas do meio, mais propriamente acerca da rigidez dos tecidos, sendo as imagens formadas com esta técnica denominadas elastogramas.

A El referida muitas vezes como o desenvolvimento mais importante em Ultra-sonografia desde a introdução da tecnologia de imagem por efeito de Doppler.

Sendo o objectivo dos exames médicos auxiliar no diagnóstico da patologia em questão, a possibilidade de retirar mais informação dos exames ecográficos permite aos clínicos fornecer um diagnóstico mais assertivo e com mais confiança do que se esta ferramenta não estivesse disponível.



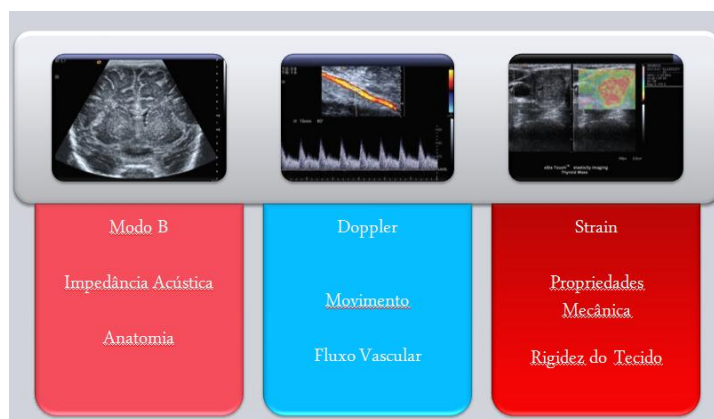


Figura 4.3 – Nova modalidade de análise de imagem

A Figura 4.3 ilustra como a EI adiciona uma dimensão extra ao diagnóstico médico e à informação possível de retirar do exame. De facto, adicionalmente aos modos “clássicos” de ecografia, esta técnica permite-nos avaliar a rigidez dos tecidos; são criadas imagens que fornecem informações independentes da imagem anatómica fornecida por impedância acústica usada no modo B e da informação das velocidades de fluxo vascular usada no modo Doppler. Conforme se verifica na Figura 4.4, existem tecidos que podem surgir muito semelhantes no modo B, sendo possível verificar no elastograma que se tratam, na realidade, de estruturas muito diferentes. Esta técnica de imagem é importante pois pode fornecer informações adicionais relevantes ao diagnóstico que não estão disponíveis por outras técnicas ultrasonográficas. (20, 46)

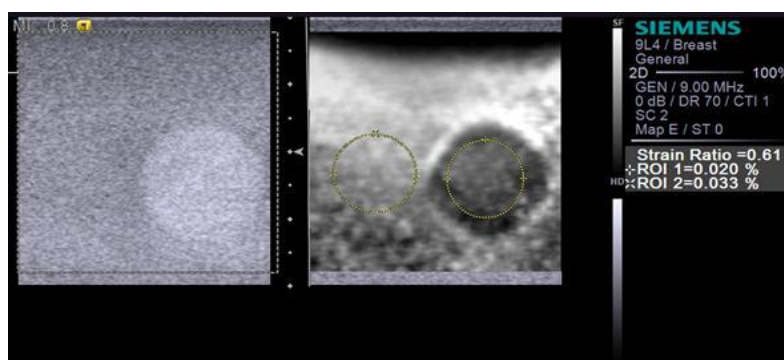


Figura 4.4 – Lesão quase indiferenciada no modo B (esquerda), no entanto bem visível no Elastograma (direita)

Na Figura 4.5 pode-se observar que apesar de todos os blocos parecerem iguais, quando se aplica uma tensão verifica-se que eles têm uma rigidez diferente, representado na imagem pelos diferentes tamanhos dos blocos, significando que alguns sofrem uma compressão maior do que outros. (46)

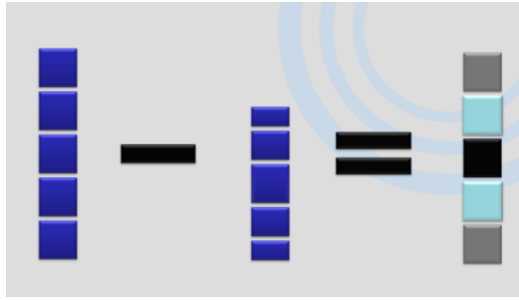


Figura 4.5 – Ilustração da compressão dos tecidos

Quando se define uma escala ordenada de números, por exemplo, de 0 a 255, em que cada um corresponde a uma determinada rigidez, pode-se guardar esta informação numa matriz que reúne todos os dados relativos à rigidez dos tecidos obtidos num exame de EI. Ao aplicar uma escala que compreende todos os níveis de cinza entre branco e preto, correspondendo os tons mais claros a tecidos com menor rigidez e os tons mais escuros a maior rigidez, obtém-se uma representação gráfica denominada elastograma. É igualmente possível utilizar uma escala de cores, facilitando a distinção entre níveis de rigidez semelhantes por parte do operador humano. Em particular, neste estudo foi utilizado um mapa de cores onde tons de azul correspondiam a tecidos mais macios e os tons de vermelho correspondiam a tecidos mais rígidos.

À semelhança dos outros métodos de imagem de US, a EI pode ser utilizada para detectar alterações patológicas no tecido em tempo real, uma vez que é possível representar instantaneamente as mudanças nos parâmetros de compressibilidade que um tecido sofre quando é aplicada uma pressão externa. A pressão exercida provoca movimentações nos tecidos; estas são medidas com o auxílio de uma sonda de US de alta frequência e são avaliados por métodos de correlação no ecógrafo. Estas mudanças são diferenciadas com base na compressão estática, oscilação dinâmica e oscilação-excitação pulsada. A EI avalia a elasticidade extrapolando as características dos tecidos, das reflexões dos feixes de US do tecido normal comparados com tecido tumoral. (47)

Sabendo que o tecido tumoral apresenta maior rigidez quando comparado com o tecido normal, sendo portanto menos deformável (Figura 4.6), os exames de EI possuem a potencialidade de melhorar a qualidade no diagnóstico do cancro da mama, ao evidenciar este género de características. (48)

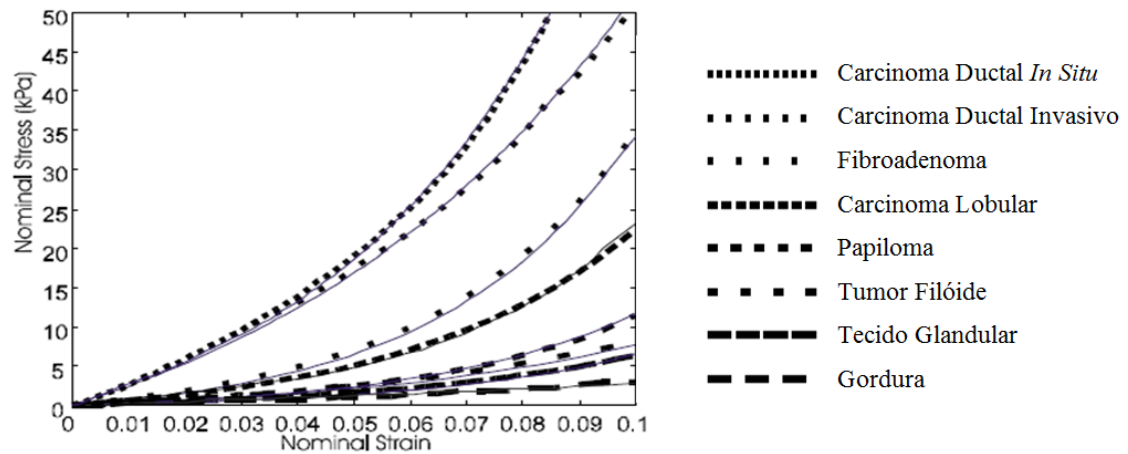


Figura 4.6 - Gráfico Stress-Strain ilustrando o aumento da rigidez com a malignidade (48)

De notar que a rigidez de uma lesão é sempre relativa ao tecido circundante. O módulo da elasticidade reflecte a tensão (pressão exercida) necessária para atingir uma mudança relativa na distensão. Assim, tecido saudável tem normalmente coeficientes de extensão maiores do que tecido fibroso ou tumoral. (48)

O processo de formação de imagem é simples. Em primeiro lugar, é aplicada uma deformação nos tecidos da região de interesse pelo clínico com a sonda ultra-sonográfica. Posteriormente são comparadas as imagens antes e depois da pressão para analisar as movimentações dos tecidos. É calculada a deformação ( $\epsilon$ ) com a fórmula apresentada na Figura 4.7 e é apresentado o resultado na imagem de EI.

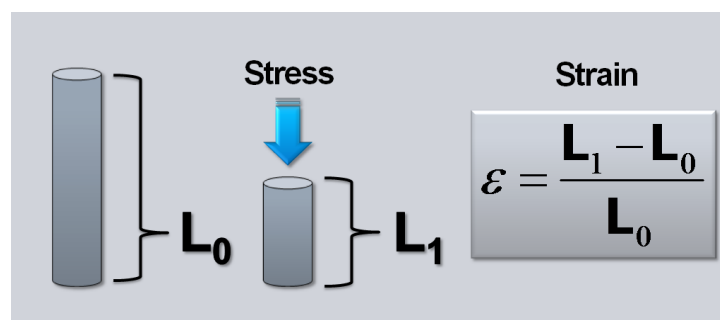


Figura 4.7 - Fórmula da deformação (46)

#### 4.2.1.1 Revisão da Literatura

Apresentam-se de seguida alguns valores relativos a estudos similares referentes à qualidade do exame de EI em comparação com o modo B, embora a definição das grandezas de classificação utilizadas só seja abordada em pormenor na secção 4.3:

No seu trabalho de Novembro de 2009, Woo Kyung Moon *et al*, determinaram uma sensibilidade (Se) e especificidade (Es) respectivamente de 70.6 % e 89.4 % para o modo B e de 95.6 % e 87.6% para a El. (9)

A. Thomas *et al*, no seu trabalho de 2006, reportaram respectivamente um valor de Se/Es/VPP/VPN de 91.8/78/77.6/92 % para o modo B e de 79.6/84.7/81.3/83.3 % para a El. Adicionalmente afirma ainda que um dos grandes benefícios do uso da El é a melhoria da diferenciação entre lesões benignas e malignas, especialmente em doentes com categorias BI-RADS III ou IV quando comparados com o diagnóstico por US convencional. (47)

Já em 2010 obteve este mesmo para o par Se/Es os valores de 96% / 56% para o modo B e 81% / 89% para a El. (49)

#### 4.2.2 Quantificação por *Strain Ratio*

Historicamente, a palpação foi o primeiro método empregue pelos clínicos para avaliar a rigidez e a elasticidade do tecido. A palpação pode fornecer informação ao clínico acerca do tamanho, localização, rigidez e mobilidade de uma área de interesse. Esta informação sofre de limitações óbvias de subjectividade e pode variar grandemente com a experiência por parte do clínico sofrendo também de uma intervariabilidade de diagnóstico muito grande. (46, 48)

A El com quantificação por *Strain Ratio* (SR) é uma técnica que tenciona fornecer aos clínicos um método mais objectivo de avaliação da rigidez dos tecidos. Esta utiliza pulsos de US *standard* ou seja, sem nenhuma adaptação específica para este tipo de quantificação, e detecta sinais para formar uma imagem que ilustra a rigidez relativa do tecido na zona de interesse. O SR é no fundo uma ferramenta que mede o rácio de deformação médio em 2 regiões de interesse seleccionadas pelo utilizador, nomeadamente lesão suspeita (LS) e o tecido normal (TN) circundante. (9)

Desta área seleccionada é retirada a informação necessária que permite ao sistema calcular o rácio da média da deformação relativa dos tecidos. Esta quantificação numérica possibilita uma comparação da rigidez relativa dos tecidos mais objectiva em detrimento da simples comparação visual da diferença de coloração/escala de cinzentos e posterior conclusão de um elastograma.

Para uma medição de SR é necessário colocar a primeira Região de Interesse (ROI) numa parte do elastograma e uma segunda ROI noutra região deste, sendo que idealmente a primeira ROI corresponde ao TN e a outra à LS. De modo a tornar esta análise mais fidedigna é necessário colocar as ROI sensivelmente à mesma profundidade na imagem de modo a permitir níveis de tensão exercida comparáveis. É também aconselhável que as ROI tenham sensivelmente o mesmo tamanho de modo a considerarem aproximadamente a mesma área de tecido.

O sistema é então capaz de calcular o rácio de percentagem da rigidez de tecido numa área comparada com outra. Desta forma podemos calcular a distensão dos tecidos usando a Lei de Hooke:

$$k = \frac{F}{\delta} \quad \text{Equação 4.1}$$

onde  $k$  é a rigidez dos tecidos,  $F$  é a força aplicada num só eixo e  $\delta$  é a deformação dos tecidos. A rigidez tem unidades de N/m. A utilização desta lei física é permitida pois pode-se aproximar o comportamento do tecido mamário ao comportamento de uma mola, uma vez que este volta à posição inicial depois de deixar de estar sujeito ao estímulo necessário ao exame.

Partindo do pressuposto inicial que os tecidos são independentes, ou seja, que a aplicação de força numa parte do tecido não afecta os tecidos adjacentes, temos que a relação entre a rigidez de dois tecidos é equivalente ao inverso da deformação para esses mesmos tecidos, como iremos demonstrar seguidamente.

De modo a encontrar a relação entre a rigidez dos tecidos, efectua-se o rácio entre a rigidez da zona de LS e a zona de TN onde obtemos:

$$\frac{k_{TN}}{k_{LS}} = \frac{\frac{F}{\delta_{TN}}}{\frac{F}{\delta_{LS}}} \Leftrightarrow \frac{k_{TN}}{k_{LS}} = \frac{\delta_{LS}}{\delta_{TN}} \quad \text{Equação 4.2}$$

pois a força aplicada é a mesma (mesmo ponto de aplicação da força).

Como  $\delta = l_1 - l_0$  vem que:

$$\frac{k_{TN}}{k_{LS}} = \frac{l_{1,LS} - l_{0,LS}}{l_{1,TN} - l_{0,TN}} \Leftrightarrow \frac{k_{TN}}{k_{LS}} = \frac{\frac{l_{1,LS} - l_{0,LS}}{l_{0,LS}}}{\frac{l_{1,TN} - l_{0,TN}}{l_{0,TN}}} \quad \text{Equação 4.3}$$

Considerando que  $l_{0,TN}$  é igual a  $l_{0,LS}$ , ou seja, que o tecido volta à condição inicial, vem que:

$$\frac{k_{TN}}{k_{LS}} = \frac{\varepsilon_{LS}}{\varepsilon_{TN}} \quad \text{Equação 4.4}$$

onde  $\varepsilon$  é a *strain*/deformação do tecido (grandeza adimensional).

Pode-se então concluir que a relação entre o rácio da rigidez entre dois tecidos e o rácio da deformação entre esses mesmos dois tecidos é inversa. Estes pressupostos parecem providenciar uma boa aproximação ao problema pois a técnica do SR usa uma deformação *Quasi-Estática* e a área a ser examinada está por baixo do “*footprint*” da sonda, ou seja, garantimos assim que a força utilizada é exactamente a mesma nos dois tecidos. (50)

#### 4.2.2.1 Revisão da Literatura

Relativamente a valores expectáveis para o ponto de corte SR, assim como valores para a Se e Es obtidos em outros trabalhos científicos similares, destacam-se os mais relevantes:

H. Zhi *et al.* no seu trabalho de Outubro de 2010 encontraram um ponto de corte para o SR de 3.05 introduzindo uma Se de 92.4% e uma Es de 91.4%, sendo que as lesões benignas (média  $1.83 \pm 1.22$ ) e as lesões malignas (média  $8.38 \pm 7.65$ ) eram estatisticamente distintas. (51)

A. Thomas *et al.* também em 2010 obteve um ponto de corte 2.45, com uma Se/Es de 90/89%. As lesões malignas apresentaram uma média de  $5.1 \pm 4.2$  e as benignas de  $1.6 \pm 1.0$  permitindo uma diferenciação significativa entre as populações uma vez que *p-value* < 0.001. (49)

#### 4.2.3 Limitações do Strain Ratio e da Elastografia

Devido às suas características de implementação, a medição do SR tem algumas limitações. De facto, esta medição é muito dependente do utilizador e não pode ser repetida com exactidão pois também depende da posição das ROIs aplicadas.

O SR não pode ser considerado uma quantificação em termos absolutos. Esta técnica é referida como uma pseudo-quantificação pois é simplesmente um rácio da informação contida no elastograma referente à deformação dos tecidos. Como não são efectuadas novas medições específicas, a qualidade da quantificação por SR está fortemente dependente da qualidade do elastograma produzido, uma vez que apenas utiliza os dados provenientes desta imagem para calcular o seu resultado. (46)

Este facto pode ser uma limitação importante, pois embora exista um factor de qualidade que meça a compressão óptima a ser aplicada de modo a obter o elastograma com a melhor qualidade possível, esta varia consoante o tipo de tecido e muitas vezes não chega a verificar-se os requisitos desejáveis para a aplicação desta técnica, levando muitas vezes a ser necessário a formação de um novo elastograma. Esta técnica tal como a US convencional é fortemente influenciada pela experiência do utilizador e prevê-se que a continuação da sua utilização melhore os resultados da sua aplicação no futuro.

A maioria das imagens elastográficas usa compressão manual ou motorizada por sondas para promover o deslocamento da LS e do TN circundante. Portanto uma das principais limitações da El é que esta não é tão viável quando a localização da lesão é demasiado profunda para que o deslocamento dos tecidos em análise seja suficiente para a realização do exame. No entanto, como a maioria das lesões mamárias não é profunda o suficiente para este problema ser relevante, torna-se interessante avaliar a performance da quantificação por SR no diagnóstico destas patologias, tendo sempre em linha de conta as limitações apresentadas. (46)

### 4.3 Ferramentas Estatísticas

#### 4.3.1 *Performance* / Classificação de um Exame

A precisão de um exame de diagnóstico é definida como a sua capacidade de discriminar entre duas classes de sujeitos (por exemplo, doentes e não doentes), quando existe alguma razão clinicamente relevante para efectuar tal distinção. Este conceito refere-se à qualidade da informação providenciada pelo exame, que deve ser distinguida pela utilidade da mesma. Portanto, a precisão e a utilidade são ambas medidas da *performance* de um exame clínico. (52)

Na avaliação de uma proposta de teste diagnóstico, deve em primeiro lugar ser avaliada a sua precisão, pois se este não for capaz de distinguir entre as classes de sujeitos pretendidas, então não existe sentido prático na exploração de um possível papel clínico, ou seja, da sua utilidade. Se por outro lado um exame exhibe capacidade para discriminar entre classes relevantes para a classificação da patologia em estudo, podemos decidir continuar com uma avaliação mais complexa do impacto clínico do teste diagnóstico.

Uma das características mais rotineiras da prática médica é a solicitação de um diagnóstico. Os objectivos são vários, incluindo a triagem dos doentes, o diagnóstico de doenças e o acompanhamento ou prognóstico da evolução de um doente. Para chegar ao diagnóstico, o médico considera várias possibilidades, com níveis de certeza que variam de acordo com as informações disponíveis. (27)

Existem medidas especificamente criadas para medir a precisão de um teste clínico, nomeadamente a Se e a Es. A correcta avaliação de um teste de diagnóstico requer, além de considerações clínicas que caracterizam a sua qualidade de técnica de diagnóstico: a Se e a Es, uma avaliação também dos parâmetros que reflectem a sua capacidade de produzir decisões clínicas correctas, ou seja, o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN). Hoje em dia, os clínicos avaliam regularmente a performance de um exame em termos de Se e Es sendo estes os parâmetros mais utilizados para reflectir a performance de uma técnica de diagnóstico. (27, 53, 54)

A Se é definida como a probabilidade de o teste ser positivo dado que o indivíduo examinado tem uma patologia maligna, medindo assim a capacidade de reacção do teste num individuo doente. (27)

$$Se = \frac{VP}{VP + FN} \quad \text{Equação 4.5}$$

A Es é definida como a probabilidade de o teste ser negativo dado que o individuo examinado tem uma patologia benigna, medindo assim a reacção do teste em indivíduos não portadores da doença. (27)

$$Es = \frac{VN}{VN + FP} \quad \text{Equação 4.6}$$

A probabilidade de o paciente estar realmente doente quando o resultado do teste é positivo, ou seja, a probabilidade de um exame acertar num diagnóstico maligno é dado pelo VPP: (27)

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad \text{Equação 4.7}$$

O contrário, ou seja, a probabilidade de um exame acertar num diagnóstico benigno é dado pelo VPN:

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \quad \text{Equação 4.8}$$



A análise da definição destes índices mostra que, subjacentemente a estes conceitos, necessitamos da análise de um *gold-standard*, ou seja, um teste de diagnóstico que produz sempre resultados correctos. No caso deste projecto este foi definido como sendo o resultado da biopsia ou da citologia. (27)

Neste estudo, apenas foram consideradas pacientes com a presença de algum tipo de lesão mamária. Na análise efectuada, apenas se assumem dois estágios de diagnóstico, ou seja, os pacientes são classificados como benignos ou malignos, não se admitindo qualquer estado intermédio, de acordo com a Tabela 4.1.

Tabela 4.1 – Divisão amostra com medidas da qualidade do exame

		<i>Gold Standard</i>		
		Positivo	Negativo	
<i>Teste</i>	Positivo	VP	FP	VPP
	Negativo	FN	VN	VPN
		Se	Es	

## 4.4 Metodologia

### 4.4.1 Ficha de Aquisição de Dados de Elastografia

De modo a registar os casos clínicos e os diferentes diagnósticos foi criada uma Ficha de Aquisição de Dados em suporte físico. Esta teve como objectivo recolher a informação proveniente dos exames para ser trabalhada posteriormente com o auxílio do *software IBM SPSS Statistics 19* e *Microsoft Office Excel 2007*, e assim conseguir atingir os objectivos do estudo clínico.

Esta Ficha de Aquisição de Dados, apresentada na secção A.6, continha vários campos de preenchimento onde cada um cumpria um objectivo estatístico, tendo sido dividida em duas partes:

1. Informação Pessoal
2. Diagnóstico Médico

A primeira parte da Ficha de Aquisição de Dados continha os campos de **Identificação do Paciente, Pessoal, Antecedentes Familiares, Exames Anteriores e Tratamentos Anteriores**, onde se registam os campos do nome e identificação do paciente na instituição, e tem como principal objectivo perceber se existem alguns parâmetros que

alterassem significativamente os resultados obtidos, e ainda registar os antecedentes particulares de cada paciente para verificar se algum parâmetro interferia com o diagnóstico. A título de exemplo, a realização de cirurgias anteriores teria impacto na rigidez dos tecidos, pelo que seria relevante identificar correctamente estes casos. Incluíram-se ainda outros parâmetros como a existência de tratamentos anteriores por Radioterapia, Quimioterapia e Tratamento Hormonal para se verificar se algum deles surte alterações no diagnóstico.

A segunda parte da Ficha de Aquisição de Dados serve o propósito de identificar a localização da lesão e efectuar o diagnóstico por ecografia modo B, por EI e utilizando a quantificação por SR com a posterior comparação com a biopsia ou citologia. Para tal, a ficha foi dividida em 4 secções: **Localização da Lesão**, **Exame Ecográfico**, **Exame por Elastografia** e o **Exame Anátomo-patológico**.

#### 4.4.1.1 Localização da Lesão

Esta secção permite registar claramente a localização da lesão na mama, assim como o tipo de tecido mamário. Para tal, esta secção compreende 3 subsecções; **Localização da Lesão**, onde é assinalada a Mama em que se localiza a lesão (Esquerda ou Direita), **Quadrante**, particularizando o quadrante da Mama em que se localiza a lesão em QSI (Quadrante Superior Interno), QII (Quadrante Inferior Interno), QSE (Quadrante Superior Externo) e QIE (Quadrante Inferior Externo) e **Tipo de Tecido Mamário**, em que inicialmente se consideraram as categorias de Denso, Heterogeneamente Denso, Fibroglandular e Adiposo, mas que devido a condicionantes relativos à dimensão da amostra possível de obter tendo em consideração os *timings* envolvidos, se simplificou em Denso e Adiposo, mesmo na fase de recolha de dados.

#### 4.4.1.2 Diagnóstico por Ecografia

Na secção do Diagnóstico por Ecografia, pretende-se o registo do diagnóstico por Ecografia modo B com base na escala BI-RADS e ainda, de modo qualitativo e subjectivo, da qualidade da imagem numa escala de 1 a 5. Adicionalmente, pretende-se o registo das dimensões e profundidade da LS.

#### 4.4.1.3 Diagnóstico por Elastografia com quantificação por *Strain Ratio*

Na secção do diagnóstico por El figura uma parte qualitativa e uma parte quantitativa. Esta secção pretende o registo do diagnóstico com base na técnica da El na escala BI-RADS. Pretende-se ainda registar o valor da quantificação por SR de modo a conseguir estabelecer um ponto de corte óptimo utilizando as curvas *Two Graph – Receiver operator characteristic* (TG-ROC) para distinguir entre lesões benignas e malignas e ainda efectuar a avaliação da capacidade da técnica em distinguir entre quistos e lesões sólidas.

Nesta secção consta ainda uma sub-divisão onde se pretende perceber se a confiança no diagnóstico com o auxílio da El com quantificação por SR diminuía, aumentava ou se a confiança se mantinha constante. Após a realização da análise estatística espera-se obter uma visão global da melhoria real do diagnóstico possível de obter com a utilização do exame de El *versus* o aumento de confiança subjectiva para o utilizador.

#### 4.4.1.4 Exame Anátomo-patológico

Uma vez que o principal *gold-standard* considerado é a biopsia, e este tem apenas duas classificações (Benigno e Maligno), para se poderem utilizar as ferramentas de classificação da qualidade dos testes de diagnóstico propostas (Se, Es, VPN, VPP) foi necessário dividir a escala BI-RADS em apenas duas classificações.

Para efeito de análise de resultados considerou-se o teste como positivo quando indicava a presença de uma lesão maligna e negativo quando a lesão era benigna. Consideraram-se como benignas as classificações BI-RADS 1, 2 e 3 e como malignas as classificações BI-RADS 0, 4 e 5. Assim foram criadas as categorias de Verdadeiro Positivo (VP), Falso Positivo (FP), Verdadeiro Negativo (VN) e Falso Negativo (FN) que se encontram esquematizadas na Tabela 4.2 (45)

Tabela 4.2 – Divisão amostra

Teste	Resultados Gold-Standard	
	Positivo	Negativo
	BI-RADS 0, 4 e 5	BI-RADS 1, 2 e 3
	VP	FP
	FN	VN

Esta divisão é efectuada uma vez que torna possível o cálculo dos parâmetros de qualidade de uma técnica de diagnóstico, nomeadamente a Se, a Es e os VPN e VPP.

Foi ainda incluída na Ficha de Aquisição de Dados uma secção onde era possível discriminar e registar o Tipo e Estágio da Patologia.

## **4.5 Análise de Resultados**

### **4.5.1 Condicionantes de Recolha de Dados**

Devido a algumas condicionantes relacionadas com a informação disponível no sistema informático do parceiro clínico relativamente a algumas secções da Ficha de Aquisição de Dados, não foi possível recolher alguns dados apresentados na Metodologia. Assim, de todas as categorias presentes na primeira parte da ficha apenas se reuniram dados relativamente à idade das pacientes. Relativamente à informação relativa à qualidade da imagem, verificou-se que a qualidade da imagem era sempre muito boa devido às características do aparelho e sonda utilizados não tendo sido este campo preenchido, por se ter mostrado desnecessário nesta fase de maturidade da tecnologia.

### **4.5.2 Análise Descritiva da Amostra**

Os indivíduos presentes nesta amostra apresentaram uma média de idades de  $49 \pm 15$  anos. Dos 54 casos analisados, 18 tinham tecido mamário adiposo, contabilizando 33% da amostra total e 31 tinham tecido mamário denso, contabilizando 57% do total. Em 5 pacientes, ou seja, em 9% dos casos esta informação estava ausente das fichas de aquisição de dados ou era apresentado um resultado inconclusivo (Figura 4.8). Esta avaliação foi efectuada pela imagem de ecografia no modo B onde se avaliou o TN circundante à lesão e não a mama na sua totalidade. Este método de avaliação do tecido mamário é relevante pois permite-nos perceber qual o TN circundante à lesão e que foi utilizado na ROI 2 do SR, como comparação em relação à lesão.

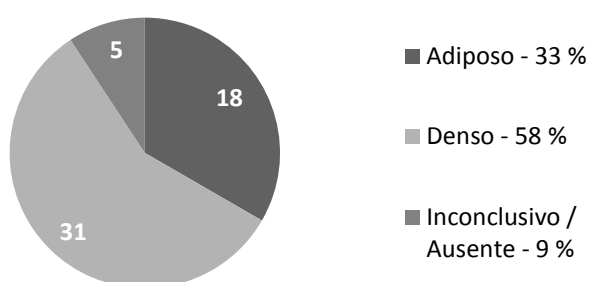


Figura 4.8 – Distribuição dos Tipos de Tecido Mamário

Tendo em conta que a profundidade das lesões é uma das principais limitações da EI (secção 4.2.3), no sentido em que, a performance do exame é pior quanto mais profundas forem as lesões, pode-se concluir que esta não foi uma limitação recorrente neste trabalho, uma vez que a média da profundidade é de  $10,46 \pm 4,9$  mm.

Os dados relativos à definição da população da amostra encontram-se sumarizados na Tabela 4.3:

Tabela 4.3 – Análise Descritiva da Amostra

Parâmetro	Dados
Dimensão	54
Tecido Adiposo (Absoluto / percentagem)	18 / 33%
Tecido Denso (Absoluto / percentagem)	31 / 58%
Idades	$49 \pm 15$ Anos
Profundidade Lesões	$10,46 \pm 4,91$ mm
Lesões Benignas / Malignas	34 / 20

A amostra considerada neste estudo inclui 54 exames de EI a cores dos quais 24 realizaram igualmente exames de SR. Todos os exames contemplados neste estudo foram realizados num ecógrafo Siemens ACUSON S2000.

Para atingir os objectivos propostos, dividiu-se a amostra que efectuou SR em Lesões Sólidas e Quistos, devido às suas diferentes naturezas. Portanto, dos 24 pacientes que realizaram exame de SR, 16 foram diagnosticados com uma lesão sólida e os restantes com uma lesão de natureza quística.

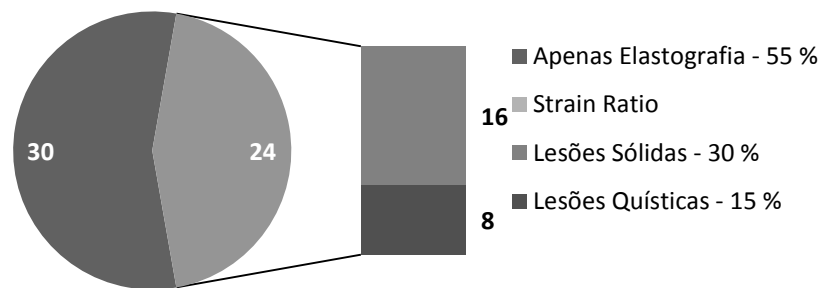


Figura 4.9 – Divisão da Amostra

De acordo com o *workflow* implementado na prática clínica corrente, os métodos ultrasonográficos avaliados neste trabalho foram muitas vezes complementados com uma mamografia de rastreio, servindo esta apenas para localizar a lesão, não sendo portanto contabilizada nas conclusões deste projecto. Todos os indivíduos considerados neste estudo tinham uma lesão benigna ou maligna, avaliada com base no *gold standard* considerado neste projecto (biópsia e citologia), tendo sido identificadas 34 patologias benignas e 20 patologias malignas.

Um dos objectivos deste estudo clínico era concluir relativamente à qualidade da EI em comparação com o exame convencional e avaliar a sua performance em fornecer informação adicional relevante para diagnóstico. Para atingir esse objectivo é feita em primeira análise a obtenção dos valores de Se e de Es das duas técnicas.

Como a biópsia tem como *output* uma resposta dicotómica, ou seja, apenas indica se a lesão é benigna ou maligna, dividiu-se a escala BI-RADS em duas categorias tendo por base a sua malignidade. Tal como foi apresentado Secção 4.4, classificou-se as classes BI-RADS 1, 2 e 3 como benignas e as restantes BI-RADS 4 e 5 como malignas.

Esta divisão foi efectuada de forma a permitir uma análise da Se e da Es das técnicas em estudo, uma vez que para aplicar esta análise temos de classificar cada medição como VP, FP, VN, ou FN:

Estes resultados apresentam-se esquematizados na Tabela 4.4:

Tabela 4.4 – Divisão da amostra

Parâmetros	Modo B	Elastografia
VP	18	19
FP	1	2
VN	33	32
FN	2	1

Baseados na amostra obtida e efectuando os cálculos com base nas epressões apresentadas na secção 4.3.1, obtiveram-se os seguintes valores para os parâmetros de qualidade de cada técnica.

Tabela 4.5 – Resultado dos parâmetros de qualidade do exame

Parâmetro	Modo B	Elastografia
Se	90.0 %	95.0 %
Es	97.1 %	94.1 %
VPP	94.7 %	90.5 %
VPN	94.3 %	97.0 %

Pode-se observar uma ligeira diminuição na Es do exame realizado por El, ou seja, o exame é ligeiramente pior a distinguir casos benignos de entre todos os casos benignos, apresentando portanto mais FP. Embora a ocorrência de acontecimentos falsos diminua a eficiência da técnica, a maior ocorrência de FP na El traduz-se na diminuição da Es desta técnica, sendo que esta não é tão grave como se ocorresse uma diminuição na Se, uma vez que, no caso de uma patologia tão agressiva e frequente, é preferível falhar por excesso de zelo e indicar que a patologia é maligna do que o contrário. Uma vez que ambos os testes produziram apenas 3 resultados falsos na totalidade da população considerada (FP+FN), as técnicas apenas falharam em 5% dos casos, podendo-se considerar este um resultado bastante satisfatório na globalidade. Assim, no caso deste estudo clínico e considerando os dados provenientes da El, este facto apenas resultou na realização de duas biopsias desnecessárias (2 FP), traduzindo-se no mau estar das pacientes envolvidas.

O VPP indica que em 90.5 % das vezes que o teste indica uma patologia maligna acerta e reciprocamente, o valor de VPN indica que 97% das vezes que indica uma patologia benigna acerta. Pode-se concluir que este teste apresenta uma exactidão bastante elevada e que em alguns casos, a informação que adiciona em relação ao modo B, permite melhorar o diagnóstico fornecido.

Estes valores são similares aos encontrados por outros trabalhos científicos na mesma área, nomeadamente, o de Woo Kyung Moon *et al*, no seu trabalho de Novembro de 2009, em que determinaram uma Se e Es respectivamente de 70.6 % e 89.4 % para o modo B e de 95.6 % e 87.6% para a El e A. Thomas *et al*, no seu trabalho de 2006, em que se reportou respectivamente um valor de Se/Es/VPP/VPN de 91.8/78/77.6/92 % para o Modo B e de 79.6/84.7/81.3/83.3 % para a El. Pode-se notar que, todos estes valores são superiores no caso do presente estudo clínico, podendo tal facto dever-se ao aparelho utilizado ser um topo de gama e de os médicos envolvidos possuírem uma grande experiência na sua utilização e no diagnóstico clínico destas patologias. (9, 47)

Como neste projecto só constavam indivíduos que já tivessem pré-diagnosticada uma lesão pelo exame de rastreio ou existisse uma suspeita muito evidente de uma lesão, em todos os casos considerados existia uma lesão a ser avaliada, reflectindo-se esse facto na ausência de entradas nas classes BI-RADS 0 e 1. Apresenta-se na Tabela 4.7, a distribuição dos diagnósticos das duas técnicas pelas diferentes classes do sistema BI-RADS:

Tabela 4.6 – Distribuição do diagnóstico BI-RADS

Parâmetro	Modo B	Elastografia
BI-RADS 0	0	0
BI-RADS 1	0	0
BI-RADS 2	20	26
BI-RADS 3	15	7
BI-RADS 4	13	7
BI-RADS 5	6	14

De forma a facilitar a análise da distribuição pelas classes de BI-RADS apresenta-se a Figura 4.10:



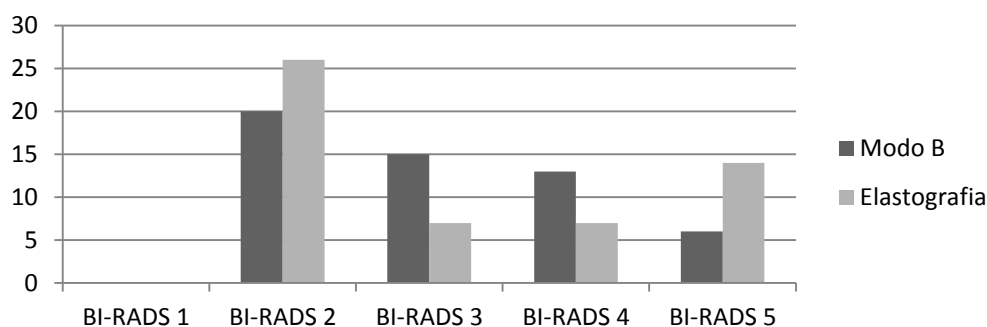


Figura 4.10 – Histograma de Distribuição de Diagnóstico BI-RADS

Neste gráfico pode-se observar que existe uma diferença evidente entre as duas técnicas e que não é suficientemente reflectida nos valores de Se e Es, devido à perda de poder discriminatório derivado da divisão da escala BI-RADS efectuada.

Tal como exposto na secção 4.1.2, segundo as directrizes do ACR a classificação BI-RADS 2 é atribuída pelos clínicos quando existe menos de 2% de probabilidade da lesão ser maligna e, por seu lado, o BI-RADS 5 é atribuído quando existe mais de 98% de probabilidade de malignidade. Portanto, as classes BI-RADS 2 e 5 são aquelas que os clínicos atribuem quando existe maior certeza relativamente à natureza de uma lesão, isto é, se a lesão é benigna ou maligna. Como tal, podemos medir de uma forma indirecta o acréscimo de confiança quando se introduz a informação retirada do exame de El.

Tabela 4.7 – Divisão BI-RADS por confiança

	Modo B	Elastografia
BI-RADS 2 e 5	26 / 48 %	40 / 74 %
BI-RADS 3 e 4	28 / 52 %	14 / 26 %
<b>Total</b>	<b>54 / 100%</b>	<b>54 / 100 %</b>

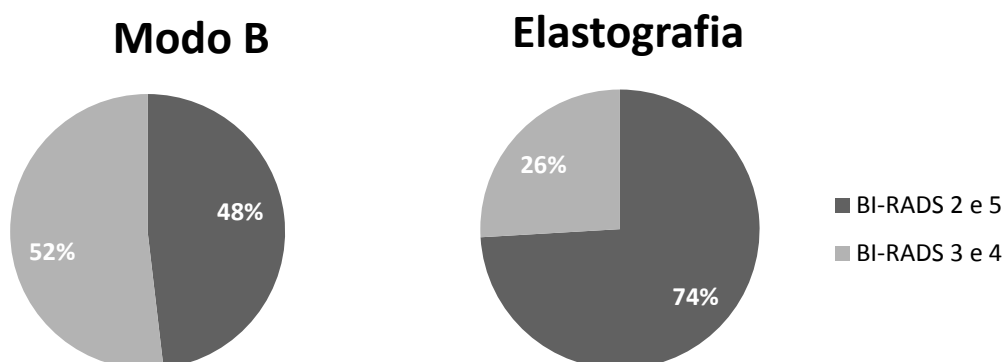


Figura 4.11 – BI-RADS 2 e 5 vs BI-RADS 3 e 4

Com esta exposição de dados é intuitivo observar que, embora os valores de Se e de Es dos dois exames sejam bastante parecidos, existe uma inversão das classificações fornecidas com os dois exames. De facto, com o modo B encontra-se que em 48% dos casos é atribuído um grau BI-RADS 2 ou 5, e que esse valor aumenta para 74% quando adicionamos ao diagnóstico a informação proveniente da El (Tabela 4.7), tal como foi já evidenciado em outros estudos científicos. (47)

Tendo em consideração estes resultados podemos concluir que a adição da informação proveniente do exame de El em relação ao exame convencional de modo B, permite que em alguns casos o diagnóstico seja alterado de uma classificação onde existe mais incerteza (BI-RADS 3 e 4) para uma classificação onde o médico pode dizer com mais confiança se a patologia é benigna ou maligna. Outro modo de analisar os dados pode ser que muitas vezes esta alteração é para uma classificação mais assertiva, ou seja, onde o médico tem mais confiança no diagnóstico que está a realizar, seja ele benigno ou maligno.

Por outro lado, quando se avaliou directamente, de modo qualitativo e subjectivo, a mudança na confiança no diagnóstico imposto pela adição do exame extra de El, na maior parte dos casos (81%) os médicos indicaram que mantinham a confiança no diagnóstico. Isto pode dever-se à existência de um período de adaptação à utilização da tecnologia, que embora produza bons resultados, possa existir alguma reticência à sua categorização.

#### 4.5.3 Análise ROC / TG-ROC Elastografia

De modo a permitir a avaliação visual da performance dos dois exames efectuou-se uma análise ROC. Nesta análise, na maioria dos casos, a linha que se sobrepõe corresponde ao exame com maior qualidade, isto é, a análise da AU-ROC permite, de um modo quantitativo, avaliar qual dos exames desempenhou com melhor qualidade o seu papel, sendo que um AU-ROC superior indica um exame com maior performance.

Após a utilização do *software IBM SPSS Statistics 19* para gerar os valores de Se e Es, de ambos os exames, para a curva ROC, optou-se por gerar os gráficos correspondentes com o *Microsoft Office Excel 2007* uma vez que o modo de apresentação destes gráficos é mais agradável. De seguida apresenta-se as curvas ROC conjuntamente com a análise AUROC:

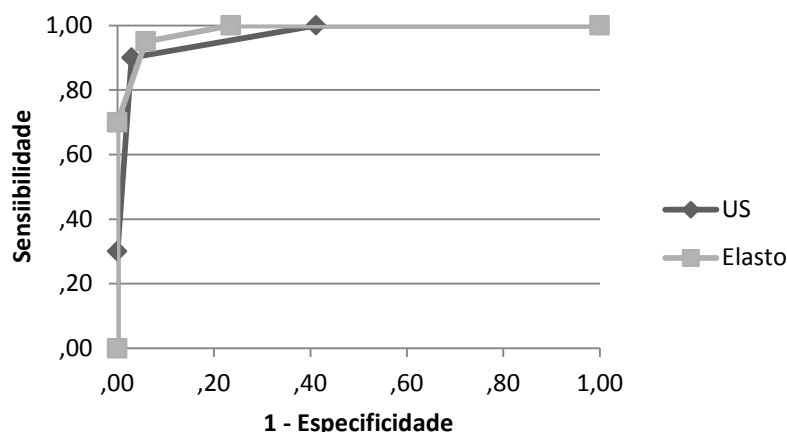


Figura 4.12 – Análise ROC – Modo B vs Elastografia

Tabela 4.8 – Resultados AUROC

Variáveis	AU-ROC
BI-RADS Modo B	0,969
BI-RADS Elastografia	0,985

A El aparece sobreposta e possui uma AU-ROC maior do que a US, logo podemos afirmar que é um exame com qualidade ou performance superior à ecografia de Modo B, ou seja, fornece mais vezes o resultado correcto.

Por outro lado, se quisermos verificar que a atribuição da escala BI-RADS foi bem efectuada sabendo o resultado do *gold-standard*, ou seja, se os clínicos realmente utilizaram a classificação BI-RADS 1, 2 ou 3 para caracterizar patologias benignas e BI-RADS 4 ou 5 para designar patologias malignas, pode-se efectuar uma análise TG-ROC:

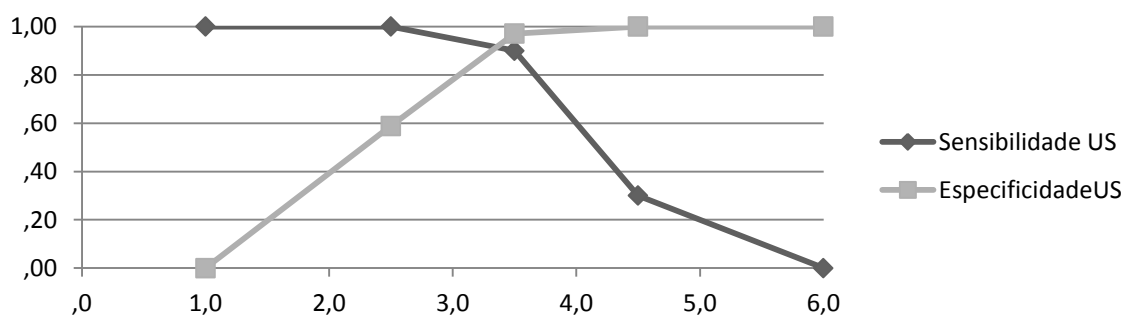


Figura 4.13 – TG-ROC Modo B

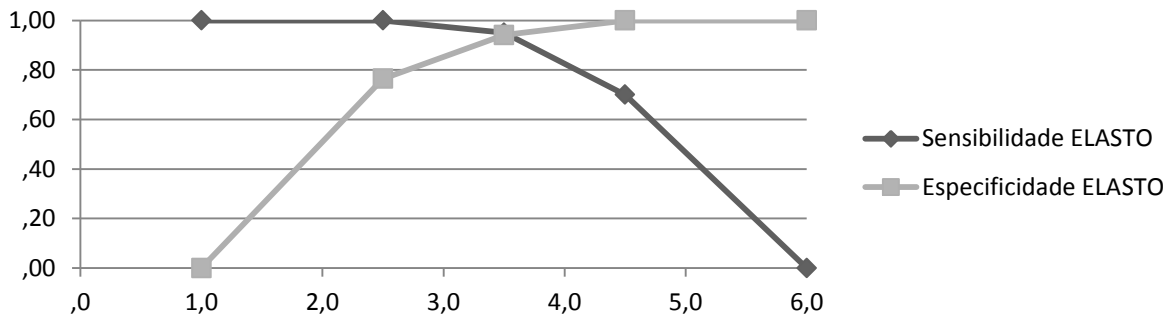


Figura 4.14 –TG-ROC Elastografia

Deste modo, visto que as curvas se intersectam entre as categorias 3 e 4, podemos concluir que a divisão entre benignos e malignos foi correctamente transmitida pelo exame aos clínicos, ou seja, a distinção entre patologias benignas e malignas realmente encontra-se entre as classes BI-RADS 3 e 4, tal como definido nos critérios de atribuição da escala BI-RADS pelo ACR.

É, no entanto, necessário ter em conta que não estamos na presença de uma variável de natureza contínua mas sim de uma variável categórica ordinal e, como tal, não podemos afirmar que se trata de um ponto de corte mas antes de uma mudança de classificação (neste caso de benigno para maligno).

#### 4.5.4 *Strain Ratio*

Foi necessário dividir a amostra total de SR em dois subconjuntos distintos, devido à diferente natureza das lesões consideradas, nomeadamente as lesões de natureza sólida e as lesões quísticas (com interior líquido).

Conforme demonstrado na secção 4.2.2, o raciocínio em termos de rigidez da lesão é inverso em relação ao raciocínio necessário quando pretendemos concluir relativamente à deformação relativa das lesões, ou seja, afirmar que um determinado tecido patológico é  $x$  vezes mais rígido que o tecido normal é equivalente a afirmar que o tecido patológico desloca-se  $\frac{1}{x}$  vezes em relação ao tecido normal. Como se torna mais intuitivo interpretar os resultados em termos de rigidez para as lesões sólidas e como toda a bibliografia consultada apresenta as suas conclusões nestes termos, a partir deste ponto todos os resultados serão apresentados em termos da rigidez das lesões.

Sabendo que o SR representa a rigidez relativa dos tecidos considerados, é de esperar que as lesões sólidas, qualquer que seja a sua natureza, sejam sempre mais rígidas que o tecido

envolvente, apresentando um valor superior a 1. Considerando as lesões quísticas, espera-se obter um valor inferior a 1, pois deste modo o valor de SR expõe a rigidez inferior dos quistos relativamente ao TN circundante.

Deste modo, espera-se que o SR varie dentro do intervalo 0 a  $+\infty$ , como se ilustra na Figura 4.15:

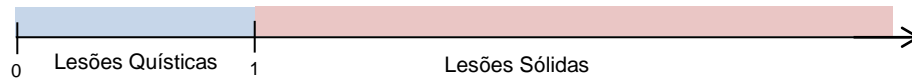


Figura 4.15 Diferenciação de Lesões Sólidas e Quísticas com Base na Quantificação por *Strain Ratio*

Os objectivos principais deste projecto, tal como referido na secção 1.2 desta dissertação, consistiam em encontrar um ponto de corte que permita distinguir entre patologias benignas e patologias malignas com a melhor diferenciação possível entre elas e verificar se a distinção entre as estruturas sólidas e quísticas é possível com base na técnica de quantificação por SR.

No total, foram efectuados 24 exames com aplicação do SR onde 16 eram lesões sólidas e as restantes foram identificadas como quistos (Figura 4.9).

#### 4.5.4.1 *Strain Ratio* - Lesões sólidas

Nesta secção encontram-se algumas estatísticas gerais das amostras dos valores recolhidos com vista a uma avaliação preliminar da mesma.

Considerando apenas as lesões mamárias sólidas, constituídas por 11 lesões benignas e 5 malignas, obteve-se uma média de SR de lesões benignas de  $3.01 \pm 1.61$  e para lesões malignas de  $7.97 \pm 4.75$ , ou seja, podemos afirmar que as lesões benignas apresentaram em média uma rigidez 3.01 vezes superior em relação ao TN, enquanto as lesões malignas foram bastante mais rígidas (em média) que as benignas, apresentando-se 7.97 vezes mais rígidas relativamente ao TN. Estes valores são bastante similares aos encontrados na pesquisa bibliográfica efectuada e apresentada na secção 4.2.2.1 e adicionalmente em mais alguns trabalhos consultados. (7, 8, 49, 51, 55)

Com base na Tabela 4.9, em primeira análise, poder-se-ia pensar que as lesões benignas e malignas são provenientes de diferentes populações, ou seja, que o exame é capaz de distinguir com sucesso entre elas. Porém, as lesões malignas apresentam um desvio padrão bastante elevado, o que pode levantar suspeitas e fazer com que uma análise mais detalhada se justifique.

Tabela 4.9 – Comparação Descritiva de Patologias Benignas e Malignas

<i>Strain Ratio</i>	Benignas	Malignas
Dimensão	11	5
Média ( $\mu$ )	3.01	7.97
Desvio Padrão ( $s$ )	1.61	4.75
Coefficiente Kurtosis	4,40	1,44
Coefficiente Assimetria	1,05	0,19

Devido aos Coeficientes de Assimetria e de *Kurtosis* não serem aproximadamente 0 e 3, respectivamente, pode-se interpretar que as amostras não se aproximam de populações normais. Considerando que o SR deverá evoluir no sentido da normalidade com o aumento da dimensão da amostra, admite-se a existência da normalidade das populações. Sendo uma das características desta distribuição que 95,4% dos casos se encontram abaixo de  $\mu_{Benignas} + 2s$ , pode-se concluir com base na amostra disponível e em primeira análise, que os casos que apresentam SR superior a 6,23 são malignos, com uma confiança de aproximadamente 95%. Não se conseguirá efectuar o raciocínio inverso para as lesões benignas, derivado ao enorme desvio padrão das lesões malignas (Figura 4.16).

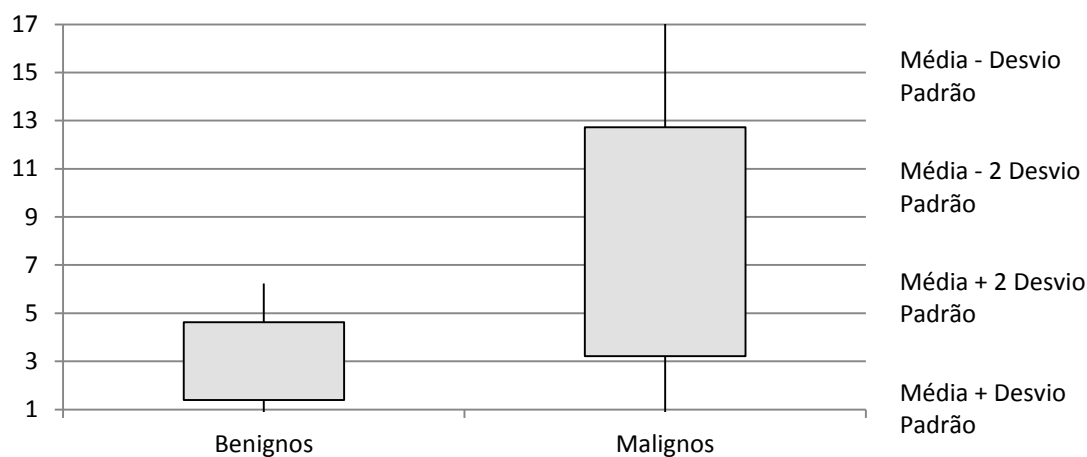


Figura 4.16 – Distribuição dos Casos Benignos e Malignos

#### 4.5.4.2 *Strain Ratio* - Testes estatísticos para as lesões sólidas

A dimensão da amostra obtida pode ser uma limitação significativa à aplicação dos testes estatísticos seleccionados, uma vez que a utilização de uma análise estatística tão analítica pressupõe a existência de uma amostra com dimensão superior. No entanto, a análise que

se segue apresenta potencialidade para retirar mais informação da amostra recolhida, permitindo afirmações mais fortes do que as que se precederam. Assim, admitindo que a dimensão é suficiente para a utilização dos testes estatísticos, de modo concluir acerca da verdadeira capacidade do teste clínico para distinguir entre lesões sólidas benignas e malignas, efectuou-se um *teste t*. Para a aplicação deste teste estatístico, é necessário verificar se os pressupostos para a sua utilização se encontram satisfeitos, nomeadamente, se existe normalidade das populações e se a variância dos grupos que estão sob análise é similar.

Todos estes testes foram efectuados no *software IBM SPSS Statistics 19*. Os resultados dos testes de Shapiro-Wilk e de Levene encontram-se sumarizados na tabela seguinte:

Tabela 4.10 – Resultados de Testes Estatísticos

Lesões	Shapiro-Wilk	Levene	Teste <i>t</i>
Benignas	0.098	0.005	0.079
Malignas	0.427		

Como podemos observar, ambos os *p-values* resultantes do teste de *Shapiro-Wilk* foram maiores que 0,05 e, como tal, pode-se concluir que ambas as populações (benigna e maligna) aceitam uma distribuição normal. No entanto, o resultado do teste de *Levene* indica que não existe homogeneidade das variâncias necessárias à utilização convencional do *teste t*. Utilizando o *output* correcto do SPSS nestes casos, apresenta-se na Tabela 4.10 o resultado apropriado do *teste t*.

Tomando a  $H_0$  de que as médias dos grupos considerados são iguais, um valor de *p-value* de 0.079 não nos permite rejeitar, com um grau de confiança de 95 % esta hipótese. Portanto, com base neste teste, conclui-se que a média dos SR das lesões sólidas benignas e das lesões malignas, não é significativamente diferente entre os grupos, quando se considera o nível de confiança de 95%, ou seja, não se consegue fazer uma distinção muito fidedigna com base neste critério.

Se um nível de confiança de 90 % fosse considerado suficiente para a aplicação clínica deste teste diagnóstico, então a conclusão que se retira destes valores seria diferente. De facto, poder-se-ia rejeitar a hipótese que as médias eram iguais e, assim concluir que existe uma diferença estatisticamente relevante entre os dois grupos, ao considerar os valores de SR.

#### 4.5.4.3 Análise TG-ROC

De modo a determinar qual o ponto de corte entre patologias sólidas benignas e malignas utilizando esta técnica recorreu-se a uma análise TG-ROC. Esta análise permite especificar qual é o ponto de corte ideal considerando a amostra obtida; uma vez que se está a utilizar uma variável de natureza contínua, o valor onde as curvas da Se e da Es se cruzam seria o ponto de corte.

Decorrente da interpretação da Figura 4.17, verifica-se que o ponto onde as duas linhas se cruzam não corresponde ao ponto em que a Se e a Es são simultaneamente mais elevadas, sendo que este caso particular pode ser justificado pela dimensão reduzida da amostra. De facto, uma vez que a Es se mantém constante para valores de SR entre 3,3 e 3,5 ter-se-á um ganho em Se sem perda de Es se se considerar o ponto de corte  $SR = 3,3$ . Este é o valor que permite maximizar simultaneamente estas duas grandezas.

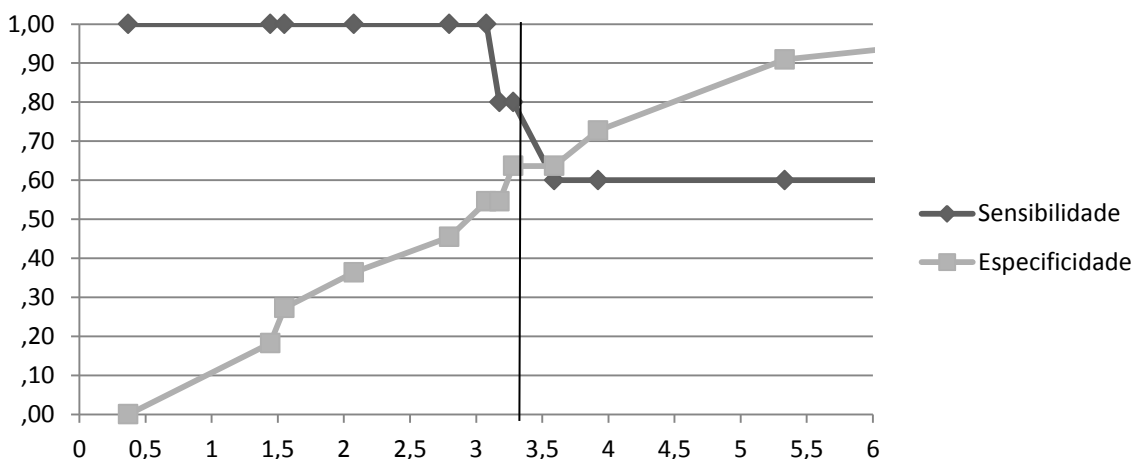


Figura 4.17 – TG-ROC indicando Ponto de Corte = 3.3

Assim, a capacidade para distinguir entre lesões sólidas benignas e malignas utilizando apenas o valor resultante do SR, obtém-se uma Se de 80% e uma Es de 65% utilizando o ponto de corte o valor 3,3. Estes valores de Se e Es inferiores ao anteriormente apresentados para a El e para o modo B, podem ser justificados com a diferença não estatisticamente significativa obtida anteriormente entre as médias das naturezas histológicas das patologias. Estes valores sugerem que o SR, na sua utilização isolada, não é tão eficaz como os outros meios de diagnóstico analisado nesta dissertação. No entanto, existem evidências que esta técnica poderá permitir um aumento na qualidade do diagnóstico na qualidade de exame complementar à decisão clínica.



Estes resultados vão ao encontro da revisão da literatura efectuada, uma vez que outros trabalhos científicos também encontraram um valor similar para o ponto de corte do SR (3.05) com valores de Se e Es comparáveis (92,4% e 91,1%). (8, 55)

Devido às características de implementação da técnica, ou seja, por esta técnica providenciar uma relação entre a rigidez do TN e o tecido patológico, poder-se-ia ainda considerar a possibilidade de existir uma diferença no valor obtido por SR consoante o tecido existente na proximidades da lesão, isto é, se estivéssemos a comparar uma lesão com um tecido mais denso, poderia não existir tanta diferença relativamente ao tecido patológico por este tecido já por si apresentar uma rigidez maior.

Tendo em conta apenas as patologias benignas, e considerando os tipos de tecido mamário adiposo e denso, o teste *t* indica um valor de *p-value* = 0.518, o que não permite rejeitar a  $H_0$  de a média dos SR serem iguais. Como tal, podemos concluir que o SR não é influenciado pelo tipo de tecido mamário com base nos dados considerados. De facto, a média de SR para lesões benignas ( $2.54 \pm 1.02$ ) e para tecido densos ( $3.48 \pm 2.17$ ) é bastante similar e os desvios padrões não parecem indicar tratar-se de populações distintas. Ao analisar estas médias pode-se perceber que ao contrário do esperado o SR apresentou um maior valor para o tecido denso, ou seja, o mesmo tipo de lesão teve uma maior diferença em termos de rigidez para o tecido denso do que em relação ao tecido adiposo.

Esta análise pode não ser muito fidedigna devido à reduzida dimensão dos casos em análise, nomeadamente considerando a existência de apenas um caso de patologias malignas com tecido denso na sua periferia. Os restantes resultados de comparação dos tecidos são apresentados na Tabela 4.11.

Tabela 4.11 – Resultados de Testes Estatísticos

Lesões	Tipo de Tecido	Número de casos	Média	Shapiro-Wilk	Levene	Teste <i>t</i>
Benignas	Adiposo	3	$2.54 \pm 1.02$	0.153	0.284	0.518
	Denso	5	$3.48 \pm 2.17$	0.407		
Malignas	Adiposo	3	$7.47 \pm 3.61$	0.241	-	0.407
	Denso	1	3.125	-		

#### 4.5.4.4 *Strain Ratio* - Lesões quísticas

Embora na amostra recolhida, tendo por base a técnica ultrasonográfica convencional, todos os quistos tenham sido correctamente diagnosticados e classificados com a categoria

BI-RADS 2, este facto não exclui a validade da descrição das potencialidades do SR como ferramenta de diagnóstico, pois esta pode assistir os clínicos em situações em que a diferenciação entre patologias sólidas e líquidas não seja tão evidente, ou quando existam dúvidas num caso particular.

De modo a visualizar mais facilmente os resultados obtidos para os quistos optou-se por efectuar uma representação gráfica da amostra, na Figura 4.18:

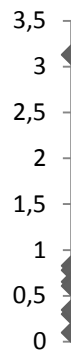


Figura 4.18 – *Strain Ratio* Quistos

Através da análise da Figura 4.18, facilmente se identifica um *outlier*. Relembrando a Figura 4.15 em que se evidenciava que as lesões quísticas, devido à sua natureza, deveriam ter um SR menor que 1, o quisto a excluir apresenta um valor de  $SR = 3.125$ , encontrando-se claramente isolado das restantes medições. A própria interpretação deste resultado, isto é, que o interior do quisto mamário é 3.125 vezes mais rígida que o tecido circundante, não demonstra ter validade clínica devido à sua constituição líquida. Estas duas razões permitem excluir com confiança este valor e considerá-lo um erro de medição. Assim, todas as medições do SR consideradas encontram-se abaixo de 1, tal como se esperava (Figura 4.15), reflectindo a natureza líquida dos quistos e que a sua rigidez é inferior à do tecido circundante.

Esta técnica mostrou-se bastante fidedigna relativamente à correcta identificação de lesões quísticas, revelando-se uma potencial mais-valia em casos ambíguos, por exemplo, em casos nos quais o conteúdo dos quistos seja altamente proteico, e que devido a esta característica, possa levantar dúvidas relativamente à natureza líquida do interior da lesão em análise. Assim, evidencia-se que uma das potenciais mais-valias da utilização desta técnica na identificação de quistos mamários é a sua capacidade de permitir evitar algumas biopsias desnecessárias nestes casos ambíguos.

## 5 Conclusão

### 5.1 Resumo do trabalho desenvolvido, limitações e trabalho futuro

Relativamente ao primeiro estudo clínico, de modo a fornecer uma análise preliminar do GP, foram comparados alguns parâmetros com os respectivos níveis de referência. Desta análise conclui-se que os parâmetros ecocardiográficos considerados para o GP não se diferenciam significativamente dos valores de referência. Tal facto encontra-se de acordo com o esperado, uma vez que esta patologia é clinicamente latente.

Analizando o GP para possíveis diferenças dentro deste (considerando as classes *Child-Pugh*), concluiu-se que para além de terem sido encontradas algumas diferenças entre parâmetros hematológicos que reflectem a função hepática e entre os parâmetros utilizados para a sua estratificação por classes, não foi possível encontrar diferenças estatisticamente significativas em nenhum parâmetro ecocardiográfico. Este facto parece indicar que não existe uma degradação da função cardíaca em repouso com o aumento da severidade da doença hepática, corroborando novamente o facto de a CC ser uma patologia clinicamente latente.

Assim, os resultados encontrados neste estudo clínico parecem estar de acordo com o que seria expectável, tendo em conta a natureza da CC. No entanto, mesmo sendo credíveis os resultados obtidos, é sempre necessário relembrar que a dimensão da amostra pode ter comprometido a análise estatística realizada, pelo que estes podem não ser tão fidedignos quanto o desejado.

As condições de realização do estudo clínico não foram as ideais para atingir o objectivo principal proposto, isto é, caracterizar as alterações da função cardíaca em pacientes com CC e, com base nestes valores, distingui-los clinicamente; em particular a falha na obtenção do GC para os exames realizados em repouso, assim como dados provenientes dos exames realizados em *stress* cardíaco, não tornaram possível, uma caracterização exaustiva desta patologia. Seria necessário obter um número estatisticamente significativo de exames de um GC para os exames em repouso de modo a compará-los com o GP obtido. Adicionalmente, seria também necessário obter dados de um GC e GP para os exames realizados em *stress* cardíaco, de modo a conseguir atingir o principal objectivo proposto, ou seja, caracterizar extensivamente a patologia e ajudar na definição de critérios de diagnóstico para a mesma.

Embora tenha sido possível verificar algumas alterações na função cardíaca devido aos dados obtidos através da aplicação clínica VVI, também não foi possível obter a quantificação exacta da divergência destes em relação ao GC.

Este estudo realça a necessidade da aplicação da metodologia proposta a um número estatisticamente relevante de dados ecocardiográficos, provenientes de exames realizados em repouso e em esforço cardíaco, (uma vez que a metodologia estatística empregue se revelou suficientemente potente para identificar diferenças credíveis nos parâmetros em que estas foram artificialmente incluídas, nomeadamente nos parâmetros com os quais se definem as classes *Child-Pugh*, mesmo tendo em consideração o número reduzido), de modo a conseguir obter dados que sejam relevantes no estabelecimento de critérios de diagnóstico precisos para esta patologia.

Com o desenvolvimento deste projecto foram produzidas algumas ferramentas de aquisição de dados relevantes para a caracterização desta patologia (Base de Dados) e uma eficiente metodologia estatística a ser aplicada futuramente quando se reunirem as condições necessárias. Estas foram a grande contribuição deste trabalho, não só para a detecção e classificação de doentes com CC, mas para todos os estudos clínicos com objectivos similares no futuro.

Relativamente ao segundo estudo clínico desta Dissertação de Mestrado, os objectivos propostos foram atingidos na globalidade e, portanto, a caracterização e avaliação da performance da técnica de El e da quantificação por SR foram efectuadas com sucesso. Em particular, as potencialidades e limitações do SR, a sua capacidade para diferenciar entre lesões benignas e malignas, a capacidade de distinguir entre quistos e lesões sólidas e ainda a potencialidade para reduzir algumas biopsias desnecessárias encontram-se descritas com base na amostra recolhida para este estudo clínico.

Os resultados da utilização da El como meio complementar ao diagnóstico por US provam que esta técnica traz um grande acréscimo de informação e, consequentemente, de qualidade ao mesmo. Esta mais-valia é visível nomeadamente ao nível da confiança que os clínicos extraem deste exame devido à informação adicional que permite caracterizar a lesão. A mudança de classificação de BI-RADS 3 e 4 para uma classificação com maior certeza associada (BI-RADS 2 e 5) prova ser uma das maiores vantagens da introdução desta tecnologia. Adicionalmente, a El traz importantes contribuições principalmente no

que diz respeito à caracterização de lesões malignas, reflectindo-se esse facto no aumento do valor da Se (de 90% para 95%) em comparação com a US de modo B. O número de vezes que a EI acertou num diagnóstico negativo também sofreu um aumento relativamente ao Modo B de 94,3% para 97%.

A técnica do SR reflecte a necessidade, por parte dos clínicos, da introdução de algum tipo de quantificação, de modo a permitir um meio objectivo de apoio à decisão clínica, relativamente à apreciação subjectiva efectuada até à data com base na EI. A utilização individual do SR foi capaz de distinguir com relativa certeza, entre lesões malignas e benignas ( $p\text{-value} = 0,079$ ), reflectindo-se essa aptidão nos valores de Se e Es de 80% e 65% respectivamente (ponto de corte = 3,3), possibilitando uma medida rápida e standardizada para analisar a rigidez das lesões mamárias consideradas. No entanto, a sua utilização conjunta com outras técnicas de diagnóstico, nomeadamente a ultra-sonografia de modo B e a EI a cores, permite aumentar ainda mais a qualidade do exame de diagnóstico, apresentando esta técnica de diagnóstico um elevado potencial como técnica complementar de apoio à decisão clínica

Um conhecimento das potencialidades e limitações do SR assiste o clínico no fornecimento de um diagnóstico mais correcto, nomeadamente em situações em que exista dúvida na distinção entre quistos mamários e lesões sólidas, permitindo que seja possível reduzir o número de biópsias desnecessárias em casos ambíguos, com base na informação adicional proveniente da rigidez dos tecidos em análise.

É de ressaltar que a dimensão da amostra recolhida pode ter influenciado os resultados, pelo que as conclusões retiradas desta análise estatística podem não produzir resultados tão fidedignos como o desejado. Deste modo, a utilização da mesma com uma amostra maior, torna-se relevante a fim de corroborar ou negar estes resultados.

Uma vez que a qualidade do SR está intimamente ligada ao elastograma produzido, uma das principais limitações do SR prende-se com a qualidade deste. Muitas vezes, embora o elastograma possua a qualidade necessária para se conseguir uma avaliação subjectiva correcta da patologia, pode não ter qualidade suficiente para a realização desta medida quantitativa; como demonstrado neste estudo devido aos bons resultados da EI a cores (Se/Es = 95/94.1%), em comparação com a relativa certeza obtida na utilização isolada do SR (Se/Es = 80/65%). A evolução da tecnologia de EI e da quantificação por SR passa pela melhoria da qualidade de imagem do elastograma, à semelhança do que sucedeu já com a evolução da qualidade da imagem obtida por modo B.

Da mesma forma como a ecografia é reconhecida como sendo um exame bastante dependente da experiência do utilizador, a obtenção de uma boa imagem elastográfica está dependente também desta característica. Assim a qualidade das técnicas elastográficas também deverá sofrer uma melhoria com a prática do utilizador. A introdução desta técnica nos *workflows* clínicos diários e dos seus benefícios é possível a curto prazo e em grande escala, uma vez que não acarreta custos elevados e a sua utilização é simples e rápida. A continuação da utilização destas técnicas por parte dos médicos na prática clínica, a aposta na formação relativamente à sua correcta aplicação, assim como um conhecimento profundo das suas potencialidades e limitações, é o melhor conjunto de medidas a tomar de forma a garantir que é possível extrair o máximo proveito da tecnologia disponível e assim conseguir fornecer o melhor diagnóstico possível. Deste modo, a evolução da tecnologia de El pode levar a que no futuro se consiga uma melhoria significativa desta e na quantificação por SR.

Outra via de evolução possível da tecnologia capaz de retirar informação relativa à rigidez dos tecidos mamários, passa pela utilização de uma forma de quantificação absoluta, nomeadamente o ARFI (*Acoustic Radiation Force Impulse*). Esta tecnologia é capaz de medir a variação na velocidade das *Shear Waves* consoante com a rigidez dos tecidos tendo, no entanto, a desvantagem de ser bastante mais dispendiosa. (56)

## 5.2 Outros trabalhos realizados

Em paralelo à realização desta dissertação de mestrado, realizei um estágio como Especialista de Aplicação de Ultra-sons que, para além da exploração da componente mais teórica do trabalho de um Engenheiro Biomédico proporcionada pela escrita da dissertação, me permitiu também acompanhar a vertente de trabalho mais prática no terreno e directamente com os profissionais de saúde. Nesta vertente, contaram-se inúmeras deslocações a vários parceiros clínicos e congressos, listando-se seguidamente as mais significativas:

- Clinica Nephrocare;
- Hospital Reynaldo dos Santos;
- Hospital Garcia da Horta;
- XVII Curso Internacional Pós-Graduado de Radiologia;
- Congresso da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia.

Nestes eventos tive a oportunidade de contactar com as várias áreas de aplicação das técnicas ultra-sonográficas e de fornecer informação e formação relativamente aos equipamentos Siemens, entre eles o ACUSON S2000, X300 e X150.

### **5.3 Apreciação final**

Para além de esta oportunidade me ter proporcionado uma aprendizagem extraordinária a todos os níveis, devo referir que a aprendizagem derivada do trabalho desenvolvido numa grande empresa multinacional em ambiente empresarial e a hipótese de desenvolver um esforço em equipa foram das maiores contribuições ao meu desenvolvimento pessoal.

As dificuldades ultrapassadas e os resultados obtidos com esta dissertação em muito transcendem o simples crescimento de conhecimentos teóricos. A autonomia adquirida no desenvolvimento do meu trabalho na Siemens, o conhecimento do *workflow* diário de uma grande empresa multinacional, assim como a atitude de enfrentar as adversidades que ocorrem inevitavelmente no desenvolvimento de projectos a este nível foram as grandes mais-valias que retiro desta experiência.

Como tal, gostaria de agradecer novamente à Siemens e a todas as pessoas que me proporcionaram esta oportunidade por toda a experiência e conhecimento adquiridos.





## 6 Bibliografia

1. **Forsberg, F.** Ultrasonic biomedical technology; marketing versus clinical reality. *Ultrasonics*. 1-9, 2003, Vol. 42, pp. 17-27.
2. **Figueiredo, José António Fonseca.** *Inovação e Desempenho de Equipamentos Portugueses: Estudo Qualitativo em Hospitais Portugueses*. Braga : Universidade do Minho, 2008.
3. **Entidade Reguladora da Saúde.** *Estudo sobre a concorrência no sector da Imagiologia*. Porto : Entidade Reguladora da Saúde, 2009.
4. **Merritt, Christopher R.B.** Ultrasound Safety: What are the Issues? *Radiology*. 2, 1989, Vol. 173, pp. 304-306.
5. **Maron, Barry J e Towbin, Jeffrey A , et al.** Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation*. 2006, Vol. 113.
6. **Zardi, Enrico M, et al.** Cirrhotic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010, Vol. 56, pp. 539-549.
7. **Cho, Nariya, et al.,** Sonoelastographic Strain Index for differentiation of benign and malignant nonpalpable breast masses. *J Ultrasoun Med*. 2010, Vol. 29, pp. 1-7.
8. **Fischer, T, et al., et al.** Significant Differentiation of focal breast lesions: Use os Strain Ratio in Breast Ultrasound. *European Congress of Radiology*. 2010, Vol. 17, pp. 558-563.
9. **Moon, Woo Kyung, et al.,** Analysis of elastographic and B-Mode features at sonoelastography for breast tumor classification. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2009, Vol. 35, pp. 1794-1802.
10. **S.A., Siemens e Healthcare, Sector.** *Apresentação da Empresa*. Portugal : Siemens, 2009.
11. **Pope, Jean.** *Medical Physics: Imaging*. London : Heinemann, 1998.
12. **Kreitz, Gerhard.** *Ultrasound*. [Powerpoint] 2005.
13. **Vieira, Pedro.** *Sebenta de Métodos de Imagem Médica*. [pdf] Lisboa : FCT-UNL, 2009.
14. **Augusto, Alessandra Augusto e Pachaly, José Ricardo.** Princípios Físicos da Ultra-Sonografia - Revisão Bibliográfica. *UNIPAR*. 2000, Vol. 3, pp. 61-65.
15. **Simões, João.** *Os princípio físicos, a imagem e os artefactos na ecografia em Modo B*. Vila Real : UTAD, 2008.
16. **Dias, Carlos.** *Sebenta de Acústica e Audiologia*. Lisboa : FCT-UNL, 2009.
17. **Solutions, Siemens Medical.** *Artifacts*. [Powerpoint] : Siemens, 2005.
18. **Solutions, Siemens Medical.** *Color Doppler Velocity*. [Powerpoint] : Siemens, 2005.

19. **Wikipedia.** Liver- Wikipedia, the free encyclopedia. *Wikipedia*. [Online] 14 de Setembro de 2011. [Citação: 16 de Setembro de 2011.] <http://en.wikipedia.org/wiki/Liver>.
20. **Silva, Patricia Lares da Costa e.** *Estudo de avaliação e quantificação da rigidez associada a patologias do tecido hepático com recurso à aplicação Virtual Touch*. Lisboa : FCT-UNL, 2010.
21. **Barrett, Kim E., et al.,** *Ganong's Review of Medical Physiology*. USA : McGraw Hill Lange, 2009.
22. **Míguez, Héctor M. Meijide.** Child-Pugh Clasificación pronóstica de la hepatopatía. *Child-Pugh Clasificación pronóstica de la hepatopatía*. [Online] Me. [Citação: 17 de Setembro de 2011.] <http://www.meiga.info/Escalas/CHILD-PUGH.pdf>.
23. **Consultants, Cardiovascular.** Heart Physiology. *Physiology*. [Online] 2006. [Citação: 23 de Agosto de 2011.] <http://www.cardioconsult.com/Physiology/>.
24. **Moller, Soren e Henriksen, Jens.** Cirrhotic Cardiomyopathy. *Journal of Hepatology*. 2010, Vol. 53, pp. 179-190.
25. **Moller, S e Henriksen, J H.** Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008, Vol. 57, pp. 268-278.
26. **Martinez, Edson Zangiacomi, Louzada-Neto, Francisco e Pereira, de Bragança Basílio.** A curva ROC para testes diagnósticos. *Cadernos Saúde Colectiva*. 2003, Vol. 11, pp. 7-31.
27. **Rossi, Robson M.** *Sebenta de Bioestatística*. Brasil, 2009.
28. **Rocha, Cristina.** *Inferência Estatística Paramétrica*. Lisboa : DEIO/FCUL.
29. **NIST/SEMATECH.** NIST/SEMATECH e-Handbook of Statistical Methods. *Engineering Statistics Handbook*. [Online] NIST, 23 de 6 de 2010. [Citação: 24 de Agosto de 2011.] <http://itl.nist.gov/div898/handbook/index.htm>.
30. **Siegel, Sidney e Castellan, Jr., N John.** *Nonparametric Statistics for the Behavioral Sciences*. New York : McGraw-Hill, 1988.
31. **Mor-Avi, Victor, et al.,** Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese society of echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2011, Vol. 12, pp. 167-205.
32. **Lai, Wyman W, et al.,** Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the task force of pediatric council of the American society of echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006, Vol. 19, pp. 1413-1430.
33. **Wong, Florence.** Cirrhotic Cardiomyopathy. *Hepatology International*. 2009, Vol. 3, pp. 294-304.
34. **Liu, HongQun, Gaskari, Seyed Ali e Lee, Samuel.** Cardiac and vascular changes in cirrhosis: Pathogenic mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*. 2006, Vol. 14, pp. 837-842.

35. **Cazzaniga, Massimo, et al.**, Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*. 2007, Vol. 56, pp. 869-875.
36. **Specialties, JnF**. Quality Control Plan. *Does your data violate one-way ANOVA assumptions?* [Online] StatGuide, 1998-2011. [Citação: 3 de Setembro de 2011.] [http://quality-control-plan.com/StatGuide/one-way\\_anova\\_ass\\_viol.htm](http://quality-control-plan.com/StatGuide/one-way_anova_ass_viol.htm).
37. **Wikipedia**. Stroke Volume. *Wikipedia - The Free Encyclopedia*. [Online] 23 de Setembro de 2011. [Citação: 11 de Outubro de 2011.] [http://en.wikipedia.org/wiki/Stroke\\_volume](http://en.wikipedia.org/wiki/Stroke_volume).
38. **Duarte, Isabel Catarina Castro**. *3D Medical Image Reconstruction on Digital Breast Tomosynthesis*. Departamento de Física, FCTUC. Coimbra : s.n., 2009.
39. **Conceição, Bianca Silva Campos**. *Avaliação da Tecnologia em Ultra-Sons*. Coimbra : FCTUC, 2009.
40. **Oliveira, Larissa Conceição Gomes**. *Estimativa do Kerma no Ar na Superfície de Entrada em Exames Mamográficos*. Rio de Janeiro : Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.
41. **Travade, A, Isnard, A e Gimberguer, H**. *Imagerie de la pathologie mammaire*. Paris : Masson, 1996.
42. **Silveira, Paula Manuela Ourique**. *Benchmarking Internacional da Saúde da Mulher na Vertente de Mamografia e Biópsia da Mama*. Coimbra : FCTUC, 2008.
43. **Zonderland, Harmien**. BI-RADS - Introduction to Breast Imaging Reporting and Data System. *The Radiology Assistant*. [Online] 1 de 2 de 2006. [Citação: 10 de Julho de 2011.] <http://www.radiologyassistant.nl/en/4349108442109>.
44. **American College of Radiology**. BI-RADS US First Edition - Introduction. *BI-RADS Atlas*. Reston : s.n., 2003, pp. 1-2.
45. **American College of Radiology**. BI-RADS US First Edition - Assessment Categories. *BI-RADS Atlas*. Reston : s.n., 2003, pp. 77-79.
46. **Cleminson, Helen, et al.**, *Tissue Strain Analytics*. [Powerpoint] UK : Siemens Medical Solutions, 2010.
47. **Thomas, A, et al., et al.** Real-time elastography - an advanced method of ultrasound: first results in 108 patients with breast lesions. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2006, Vol. 28, pp. 335 - 340.
48. **Wellman, Parris S. e Howe, Robert D**. *Breast Tissue Stiffness in Compression is Correlated to Histological Diagnosis*. Cambridge : Division of Engineering and Applied Science Harvard University, 1999.
49. **Thomas, A, et al.**, Significant Differentiation Of Focal Breast Lesions: Calculation Of Strain Ratio. *Academic Radiology*. 2010, Vol. 17, pp. 558-563.
50. **Liu, H T, et al.**, Analytic modeling of breast elastography. *Medical Physics*. 2003, Vol. 30, pp. 2340-2349.

51. **Zhi, H, et al.**, Ultrasonic Elastography in Breast Cancer Diagnosis: Strain Ratio vs 5-Point Scale. *Academic Radiology*. 2010, Vol. 17, pp. 1227-1233.
52. **Environmental Quality Department**. *Reciever Operating Characteristic (ROC) Curve Preparation - A Tutorial*. Massachusetts : Massachusetts Water Resources Authority, 2005.
53. **Tape, Thomas G**. LikeHood Ratios. *Interpreting Diagnostic Tests*. [Online] [Citação: 7 de Julho de 2011.] <http://gim.unmc.edu/dxtests/ROC1.htm>.
54. **Zweig, Mark H. e Campbell, Gregory**. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. *Clinical Chemistry*. 1993, Vol. 39, pp. 561-577.
55. *Strain Ratio Measurement Method: A more objective breast lesion diagnosis with UE*. **Zhi, H, et al.**, Viena : European Congress of Radiology, 2010.
56. **Meng, W, et al.**, Acoustic radiation force impulse (ARFI) ultrasound imaging of breast lesions. *European Journal of Radiology*. 2011.
57. **Laerd Statistics**. One-Way ANOVA - An introduction to when you should run this test and the test hypothesis. *Laerd Statistics*. [Online] Laerd Statistics, 2010. [Citação: 3 de Setembro de 2011.] <http://statistics.laerd.com/statistical-guides/one-way-anova-statistical-guide.php>.
58. **Laerd Statistics**. Kruskal-Wallis H test in SPSS - Procedure, outpu and interpretation of the output using a relevant example. *Laerd Statistics*. [Online] Laerd Statistics, 2010. [Citação: 3 de Setembro de 2011.] <http://statistics.laerd.com/spss-tutorials/kruskal-wallis-h-test-using-spss-statistics.php>.
59. **Laerd Statistics**. Spearman's Rank Order Correlation using SPSS. *Laerd Statistics*. [Online] 2010. [Citação: 11 de 10 de 2011.] <http://statistics.laerd.com/spss-tutorials/spearman's-rank-order-correlation-using-spss-statistics.php>.
60. **Laerd Statistics**. Spearman's Rank-Order Correlation. *Laerd Statistics*. [Online] 2011. [Citação: 11 de Outubro de 2011.] <http://statistics.laerd.com/statistical-guides/spearman's-rank-order-correlation-statistical-guide-2.php>.
61. **Laerd Statistics**. Testing for Normality using SPSS. *Laerd Statistics*. [Online] Laerd Statistics, 2010. [Citação: 3 de Setembro de 2011.] <http://statistics.laerd.com/spss-tutorials/testing-for-normality-using-spss-statistics.php>.
62. **Ziegler, Laura E**. *Ultrasound Physics, Artifacts and Equipment*. [pdf] : Radiology Physics, 2010.
63. **MedCalc**. ROC curve analysis in MedCalc. *ROC Curves*. [Online] 1993-2011. [Citação: 7 de Julho de 2011.] <http://www.medcalc.org/manual/roc-curves.php>.
64. **Barbier, Paolo**. Normal and reference Values, Diagnostic Ranges. *Normal transthoracic parameters*. [Online] Echo by Web, 27 de Março de 2011. [Citação: 7 de Julho de 2011.] [http://www.echobyweb.com/htm\\_level2\\_eng/normal\\_parameters\\_tt.htm](http://www.echobyweb.com/htm_level2_eng/normal_parameters_tt.htm).
65. **Schvartzman, Paulo Roberto, et al.**, Normal Values of Echocardiographic Measurements. A Population-Based study. *Arq Bras Cardiol*. 2000, Vol. 75, pp. 111-114.

# A. Anexos

## A.1 Ferramentas Estatísticas

### A.1.1 *One-Way Anova*

A *One-Way ANOVA (Analysis of Variance)* é uma ferramenta estatística usada para determinar se existem diferenças estatisticamente significativas entre as médias de 3 ou mais populações independentes, sendo portanto considerada uma extensão do *teste t*. (57)

Este teste é útil quando se analisa três ou mais populações ou grupos de indivíduos divididos por uma característica que permite distinguir cada um dos grupos, ou seja, divide-se os grupos baseados numa variável independente. No entanto, há que assegurar que cada indivíduo apenas se encontra em um grupo. Posteriormente mede-se a resposta ou *output* de uma mesma variável dependente para cada indivíduo. (57)

Esta ferramenta estatística, testa a  $H_0$  que as médias para os diferentes grupos são iguais, ou seja:

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k \quad \text{Equação A.1}$$

onde  $\mu$  é a média da população para o parâmetro em estudo e  $k$  é o número de grupos.

A  $H_1$  por seu lado estipula que pelo menos três médias das populações em estudo têm diferenças estatisticamente significativas entre si para nos permitir afirmar que são provenientes de populações distintas.

É de referir que, no caso particular deste projecto, procuramos encontrar situações onde se rejeite a  $H_0$  de que os grupos são iguais para a variável dependente em análise.

No entanto, a *One-Way ANOVA* por si só não consegue especificar quais dos grupos são diferentes estatisticamente uns dos outros, mas apenas que 2 grupos o são. Para determinar quais dos grupos diferiram teremos de usar um teste *post-hoc* que está disponível no SPSS. Nomeadamente utilizaram-se os testes de *Tukey* e de *Games-Howell*, respectivamente, se existe ou não Homogeneidade de Variâncias no parâmetro considerado. (57)

Poderíamos eventualmente usar múltiplos *testes t*; no entanto, de cada vez que se efectua um destes testes há a hipótese de ocorrer erros, diminuindo assim a eficiência do teste.

Neste momento, é de particular relevância salientar os pressupostos sobre os quais assentam a utilização deste teste:

- A variável independente consiste de duas ou mais populações categóricas independentes;
- A variável dependente é um intervalo ou uma variável contínua;
- A variável dependente é aproximadamente distribuída normalmente para cada categoria da variável independente;
- É necessário existir uma homogeneidade de variâncias entre os grupos independentes,
- É necessário garantir a independência dos casos.

### A.1.2 Teste de *Kruskal-Wallis*

O teste de *Kruskal-Wallis* é o teste não paramétrico equivalente à *One-Way* ANOVA e portanto, uma das suas características mais importantes é que não implica a existência de uma população normal. Este teste é extremamente útil para decidir se  $k$  amostras diferentes são provenientes da mesma população quando não se verificam a satisfação dos requisitos para a utilização da *One-Way* ANOVA. Tal como a ANOVA é uma extensão do teste *t* pode-se considerar que o Teste de *Kruskal-Wallis* é uma extensão do teste de *Mann-Whitney* a 3 ou mais grupos. (30)

Invariavelmente, os valores das amostras quase sempre variam, e a questão é se essas diferenças entre as amostras significam diferenças genuínas entre as populações ou se representam simplesmente o tipo de variações que é expectável observar dentro de amostras aleatórias da mesma população.

O teste de *Kruskal-Wallis* testa a  $H_0$  de que as  $k$  amostras são provenientes da mesma população ou de populações idênticas com a mesma mediana, ou seja:

$$H_0: \theta_1 = \theta_2 = \dots = \theta_k \quad \text{Equação A.2}$$

onde  $\theta$  é a mediana da população para o parâmetro em estudo e  $k$  é o número de grupos.

Por sua vez, a  $H_1$  pode ser escrita como:

$$H_1: \theta_i \neq \theta_j \quad \text{Equação A.3}$$

para qualquer grupo  $i$  e  $j$ .

Embora este teste não tenha os mesmos requisitos para a sua aplicação que a ANOVA, temos no entanto que ter em consideração que este teste assenta em algumas suposições, nomeadamente:

- As variáveis em estudo têm a mesma distribuição contínua;
- A variável dependente é ordinal, um intervalo ou uma variável contínua;
- A variável independente consiste de três ou mais grupos independentes.

Embora este teste seja um teste bastante poderoso quando alguns dos requisitos para a aplicação da *One-Way* ANOVA não se encontram satisfeitos, possuindo uma eficiência de 95.5%, permanece preferencial a utilização da ANOVA quando todos os requisitos se encontram satisfeitos. (30) (58)

### A.1.3 Coeficiente de Spearman $\rho_s$

De todas as estatísticas baseadas em *ranks* este teste foi o primeiro a ser desenvolvido e talvez seja ainda o mais eficaz até hoje. Este teste é uma medida de associação entre variáveis que requer que ambas as variáveis medidas tenham uma escala ordinal que permita a ordenação de indivíduos em *ranks*. Este teste é portanto, a alternativa não paramétrica ao teste de Pearson, que mede a associação entre 2 variáveis categóricas. (30) (59) (60)

Existem alguns pré-requisitos para a utilização deste teste estatístico:

- As variáveis utilizadas são ordinais ou pertencem a um intervalo definido,
- As variáveis não necessitam de apresentar uma distribuição normal,
- Há uma relação monotónica entre as duas variáveis, isto é, as variáveis aumentam conjuntamente ou inversamente. (59, 60)

O coeficiente de correlação de *Spearman*  $\rho_s$  pode tomar valores entre  $-1$  e  $+1$ . Um  $\rho_s = +1$  indica uma associação perfeita entre as variáveis, sendo que um  $\rho_s = 0$  indica que não existe associação entre as mesmas. Por sua vez, um coeficiente  $\rho_s = -1$  evidencia uma associação negativa perfeita entre as variáveis em estudo. Assim, pode-se concluir que, quanto mais perto de 0 se encontrar o coeficiente, mais fraca é a relação entre as variáveis. (59) (60)

A  $H_0$  testada nesta ferramenta estatística é de que as duas variáveis em estudo não estão associadas, isto é, são independentes, contra a  $H_1$  de que existe associação entre as duas



variáveis consideradas. É de notar que não é testada a hipótese  $H_0: \rho_0 = 0$  vs  $H_1: \rho_0 \neq 0$  uma vez  $\rho_0 = 0$  não indica necessariamente que as variáveis são independentes. (30)

O *SPSS* apresenta os resultados deste teste em termos do coeficiente  $\rho_s$  obtido em função da sua relevância estatística, ou seja, do seu *p-value*. É importante notar que a significância estatística não fornece nenhuma informação relativamente à força da correlação obtida pelo coeficiente de Spearman. Se obtivermos um *p-value* inferior a 0.05 significa apenas que a relação que se encontrou com o resultado do coeficiente de Spearman tem 5% de hipótese aconteceu devido ao acaso.

#### **A.1.4 Testes de apoio à decisão – Teste de *Shapiro-Wilk*, Teste de *Levene* e Teste de *Welch***

Para decidir acerca da utilização de um dos testes anteriormente descritos, é necessário verificar os pressupostos sobre os quais a sua utilização assenta. Nesta secção será efectuada uma breve apresentação dos testes estatísticos considerados uma vez que apenas foi necessária a sua implementação no *SPSS* para tomar uma decisão.

Poder-se-ia tomar uma decisão relativamente à normalidade de uma população simplesmente pela observação de um histograma como o apresentado na secção 3.3.2. No entanto, esta opção não introduziria resultados com o rigor pretendido, uma vez que passaria apenas pela avaliação subjectiva de um gráfico. De modo a ultrapassar esta limitação optou-se por implementar um teste estatístico que permitisse tomar uma decisão mais fidedigna.

O teste de *Shapiro-Wilk* permite decidir relativamente à normalidade de populações. Este teste é mais apropriado do que o teste de *Kolmogorov-Smirnov* que, embora tenha a mesma função, produz resultados mais fidedignos para amostras de dimensão superior ( $> 50$  entradas). Deste modo, na análise estatística efectuada neste projecto utiliza-se o teste de *Shapiro-Wilk*. (61)

Para decidir relativamente à Homogeneidade das Variâncias entre cada grupo considerado optou-se pela utilização do teste de *Levene*, que testa a  $H_0$  de que as variâncias das populações são iguais permitindo tomar uma decisão relativamente a este pressuposto para a utilização da ANOVA ou de uma sua adaptação. De facto, quando o teste de *Levene* permite concluir que não existe Homogeneidade de Variâncias utiliza-se o Teste de *Welch*



em detrimento da *One-Way* ANOVA. Este teste é uma adaptação da ANOVA projectado precisamente para ser utilizado quando as amostras não possuem variâncias similares.

### A.1.5 Curvas ROC

As Ciências Biomédicas usam extensivamente as curvas ROC para avaliar a eficácia dos testes diagnósticos em discriminar entre indivíduos doentes e não doentes. (52)

O teste diagnóstico ideal seria aquele na qual a Se e a Es fossem 100%, ou seja, não existiria erro no resultado clínico fornecido. No entanto, tal não se verifica. De facto, existe frequentemente, uma tendência inversa (*trade-off*) entre essas duas propriedades, de tal modo que, quando uma delas aumenta a outra diminui e vice-versa. Assim, para um teste expresso numa escala contínua (glicémia sanguínea, por exemplo) é necessário determinar um ponto de corte entre os valores considerados normais e os anormais. Neste caso, uma determinada propriedade do teste, por exemplo, a Se, só pode ser aumentar às custas da diminuição da Es, e vice-versa. Frequentemente, na prática clínica, escolhe-se um ponto de corte onde exista o menor erro possível, tanto de falsos positivos quanto de falsos negativos. (27)

Reportar um valor de Se e de Es para alguns exames pode ser enganador e mesmo uma simplificação demasiado prejudicial para a qualidade e precisão de um exame diagnóstico. Em particular, nos casos dos testes onde temos uma variável contínua associada como output deste, não temos só um valor de Se e Es, mas sim vários. Portanto, calcular apenas um par de valores de Se / Es fornece apenas um primeiro olhar ao teste diagnóstico que pode não revelar a verdadeira capacidade de diagnóstico de um exame médico. (54)

Nestes casos, a avaliação da performance de um diagnóstico ou a concordância de um teste para discriminar casos patológicos de casos normais, é muitas vezes efectuada através da construção de uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*), onde se expressa graficamente a relação entre a Se e a Es. Esta curva consiste na construção de um gráfico, onde se colocam os vários valores de Se no eixo dos YY e o complemento da Es (1-Es) no eixo do XX, para os diferentes pontos de corte. Esta é uma ferramenta destinada a descrever quantitativamente o desempenho de um teste diagnóstico cujo resultado é ser uma variável contínua ou categórica ordinal. (26) (27) (53)

Cada ponto da curva ROC representa um par Se / Es correspondendo a um valor de ponto de corte diferente. Este ponto de corte permite estabelecer uma regra de decisão onde definimos que um indivíduo com uma medida maior que o ponto de decisão é classificado como apresentando uma determinada patologia, ou no nosso caso, como sendo um tumor maligno, e outro com uma medida menor que o ponto de decisão é classificado como tendo outro tipo de patologia, por exemplo, um tumor benigno.

Uma curva ROC demonstra várias coisas, nomeadamente o compromisso existente entre a Es e a Se, isto é, um aumento em Se normalmente virá acompanhado de uma perda de Es. Podemos melhorar a Se movendo o ponto de decisão para um valor maior, ou seja, podemos tornar o factor de decisão menos abrangente. No entanto, para podermos melhorar a Es utilizamos um valor de critério de decisão menor, englobando assim mais pacientes nos casos com doença. Existe portanto um compromisso entre a Es e a Se. Isto significa em termos práticos que podemos mudar o ponto de decisão de um teste para melhor se adaptar à patologia em questão. As curvas ROC providenciam um meio de testar os limites da capacidade de um teste diagnóstico para discriminar indivíduos doentes de não doentes.

As curvas ROC podem avaliar a habilidade discriminatória de diferentes exames por gerar uma métrica comum para a comparação, muitas vezes apresentando vários exames no mesmo gráfico. (52)

É de notar que quanto mais próxima a curva estiver do canto superior esquerdo do gráfico, melhor será o poder discriminatório do teste diagnóstico e quanto mais distante, até ao limite da diagonal do gráfico (que representa o acaso), pior será o seu poder de discriminar doentes e não doentes. A curva ROC pode servir como orientação para a escolha do melhor ponto de corte de um teste diagnóstico, que geralmente se localiza no extremo da curva próximo ao canto superior esquerdo do gráfico, consoante as necessidades específicas do teste.

As curvas ROC, além de auxiliarem na identificação do melhor ponto de corte, são muito utilizadas para comparar dois (ou mais) testes diagnósticos para a mesma doença. Nesse caso, o poder discriminatório do teste, pode ser medido através do cálculo da área sob a curva ROC (AUROC); quanto maior for a área, tanto melhor será o teste diagnóstico. Num teste de diagnóstico ideal (com 100% de Se e 100% de Es), ou seja, que discrimina perfeitamente indivíduos doentes e não doentes teria para alguma ponto de corte, a área total seria igual a 1, ou seja, a “curva” seria coincidente com o lado esquerdo e o topo do

gráfico isto é ponto (0,1) da curva ROC. Neste caso, o teste não possuiria erro, identificando perfeitamente todos os indivíduos doentes e não doentes (*gold-standard*).

Quando representamos várias curvas ROC juntas, as posições relativas dos gráficos para os diferentes teste indicam a qualidade relativa dos testes, ou seja, um gráfico que fica acima de outro indica que esse teste é melhor do que o que fica por baixo. (54)

Já um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes de não doentes produziria uma curva ROC representada por pontos que estariam contidos numa recta que partiria da origem até ao ponto (1,1), indicando uma classificação aleatória.

A Figura A.1 dá como exemplo dois exames, onde podemos perceber que um deles é claramente superior, pois apresenta sempre valores de Se e Es maiores.

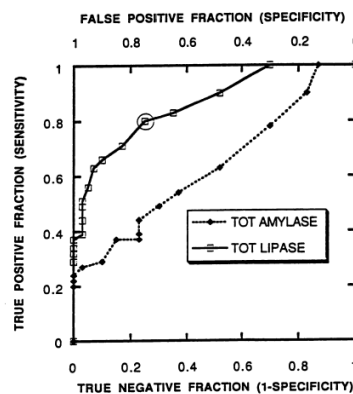


Figura A.1 – Comparação Curvas ROC

A qualidade do exame, ou seja, a capacidade que o teste tem de classificar correctamente a lesão também é medida através da área debaixo da curva (AUROC), uma vez que uma curva que fique mais acima tem obviamente um valor de AUROC maior. Uma área de 1 reflecte um teste perfeito e uma área de 0,5 um teste sem significado. (53)

A Tabela A.1 descreve os pontos mais relevante deste tipo de análise:

Tabela A.1– Resumo dos pontos relevantes na curva ROC (20)

Ponto Curva ROC	Descrição
(0,0)	Todos os doentes são classificados como negativos, isto é, não portadores de patologia
(1,1)	Todos os doentes são classificados como positivos, isto é, portadores de patologia
(0,1)	Todos os doentes são correctamente classificados, portadores ou não da patologia. Representa o modelo perfeito.
(1,0)	Todos os doentes são incorrectamente classificados

O próximo desafio é escolher qual será o ponto de corte óptimo que garante que a proporção de indivíduos classificados correctamente é a maior. A escolha do melhor ponto de corte é muitas vezes representada pelo ponto onde a Es e a Se são simultaneamente maiores, o que pode em alguns casos não ser o mais adequado. De facto, em algumas situações, quando não se pode correr o risco de não diagnosticar é melhor privilegiar a Se por esta medir os verdadeiros positivos. Noutras situações quando o diagnóstico pode trazer prejuízos ao indivíduo seria melhor privilegiar a Es. Assim a escolha do melhor ponto de corte varia consoante o tipo de teste que se está a estudar e qual o seu objectivo. De notar ainda que existe uma possibilidade do ponto de corte óptimo não ser observado nas amostras, principalmente quando são utilizadas amostras relativamente pequenas o que pode representar um obstáculo para a sua estimativa. (27, 53)

#### A.1.6 TG-ROC

Quando temos como objectivo demonstrar a utilidade de um método diagnóstico que nos devolve uma variável contínua para distinguir entre tipos de patologia (em particular, distinguir de patologias benignas e malignas) podemos usar a ferramenta *Two-Graph ROC*. Estas curvas são uma adaptação das curvas ROC apresentadas anteriormente, com o intuito específico de demonstrar o desempenho de um teste diagnóstico que tenha uma variável continua como output e de auxiliar a escolha do ponto de corte óptimo. É portanto também uma ferramenta poderosa que nos permite descrever a capacidade do teste em termos de Es e Se para os vários pontos de corte. Com esta análise estatística é possível não só estimar os pontos de corte, bem como obter valores de Se e Es óptimos para o exame que se está a analisar. (26)

Neste tipo de análise gráfica observam-se os valores de Se e Es, representadas no eixo dos YY, enquanto no eixo dos XX estão os valores das leituras realizadas, ou seja, os valores da nossa variável contínua (Figura A.2).

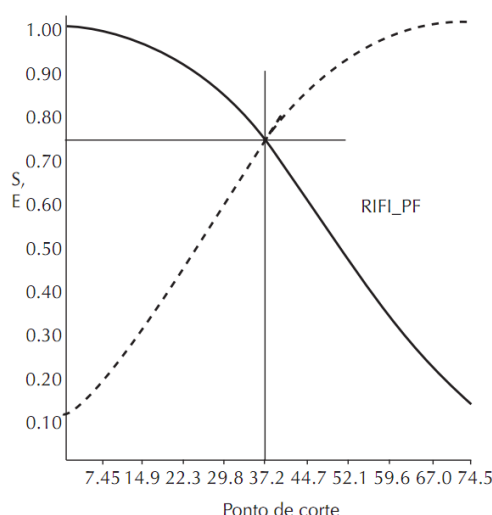


Figura A.2 – Exemplo Gráfico TG-ROC

Na Figura A.2 a Es está representada em traço contínuo e a Se em traço tracejado. O ponto de corte ótimo é usualmente no ponto onde quando as duas curvas se cruzam. Esta ferramenta estatística é um método gráfico que facilita e torna mais intuitivo a visualização e interpretação do ponto de corte ótimo para um teste de diagnóstico. (26)

## A.2 Listagem de Parâmetros

Tabela A.2 – Descrição parâmetros

Parâmetro	Descrição
Idade	Idade do Paciente
Sexo	Sexo do Paciente
Etiologia	Origem da Patologia. A Cardiomiopatia Cirrótica pode ter etiologia Alcoólica, Vírica, Imunológica ou Imunológica.
Varizes Esofágicas	Dilatações das veias do esôfago consequência de Hipertensão Portal muitas vezes relacionadas com cirrose.
Consumo Actual	Indicação do consumo actual de Álcool
Motivo Internamento	Motivo de Internamento no Hospital
Peso	Peso do Paciente
Altura	Altura do Paciente
IMC	Índice de Massa Corporal
Superfície Corporal	Superfície Corporal do Paciente
Tensão Arterial Sistólica / Diastólica	Tensão Arterial do Paciente
Frequência Cardíaca	Frequência Cardíaca do Paciente

Grau de Ascite	Grau de Ascite dividido em Grau 0, 1, 2, 3 e 4
Paracentese	Procedimento médico envolvendo a drenagem de um fluido no interior do corpo humano (Ascites)
Hepatomegalia	Condição clínica de ter um fígado aumentado
Grau Encefalopatia	Classificado em Grau de I a IV
Edemas	Acumulação anormal de fluido debaixo da pele que produz inchaço
Crepitações	Sons respiratórios anormais causados por excesso de fluido dentro das vias aéreas
S3	Anormalidades no terceiro som cardíaco
Score MELD	Método de Classificação de Doenças Hepáticas
Classe <i>Child-Pugh</i>	Método de Classificação consoante severidade da Doença Hepática
Lung Comets	Indício ecocardiográfico de aumento de fluido extravascular nos pulmões
Derrame Pleural	Acumulação excessiva de fluido na cavidade pleural
Hemoglobina	Quantidade de Hemoglobina Sanguínea. Valores de referência entre 13.0-18.0 g/dL
Leucócitos	Quantidade de Leucócitos Sanguíneos. Valores de referência entre 3.8-10.6 x10 <sup>3</sup> /μL
Plaquetas	Quantidade de Plaquetas Sanguíneas. Valores de referência entre 150-440 x10 <sup>3</sup> /μL
Ureia	Quantidade de Ureia Sanguínea. Valores de referência entre 1-50 mg/dL
Creatinina	Parâmetro de Avaliação da função Renal. Valores de referência entre 0.7-1.2 mg/dL
Sódio	Quantidade de Sódio. Valores de referência 136-145 mEq/L
Potássio	Quantidade de Potássio. Valores de referência 3.4-4.5 mEq/L
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética. Enzima Indicadora de dano Hepático. Valores de referência entre 1-37 U/L
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica. Enzima Indicadora de dano Hepático. Valores de referência entre 1-41 U/L
Bilirrubina Total	Produto da decomposição da Hemoglobina. Encontra-se elevado na presença de doenças hepáticas. Valores de referência entre 0.1-1.0 mg/dL
Bilirrubina Directa	Produto da decomposição da Hemoglobina. Produto conjugado. Valores de referência entre 0.0-0.2 mg/dL
Albumina	Principal componente do plasma sanguíneo e transportador da Bilirrubina não conjugada. Encontra-se diminuída em casos de insuficiência hepática. Valores normais entre 3.4-4.8 g/dL
Amónia	Quantidade de Amónia Sanguínea.
PCR	Proteína C Reactiva. Produzida pelo fígado em fase aguda. Muito baixa em indivíduos sãos com valores de referência entre 0.01-0.05 mg/dL

CK	Creatinaquinase total. Enzima segredada por músculo deteriorado. Valores de referência entre 26-174 U/L
CK-MB	Marcador cardíaco indicador de enfarte agudo do miocárdio. Valores de referência entre 0.6-6.3 ng/mL
Mioglobina	Marcador cardíaco indicador de enfarte agudo do miocárdio. Segregado por músculos danificados. Valores de referência entre 17.4-105.7 ng/mL
Troponina I	Marcador cardíaco de dano cardíaco. Valores de referência entre 0.01-0.03 ng/mL
NT-ProBNP	<i>N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide</i> . Marcador de insuficiência Cardíaca, usada para rastreio e diagnóstico. Valores de referência entre 0-125 pg/mL
aPTT	Tempo de tromboplastina parcialmente ativado. Coagulométrico que avalia a eficiência da via intrínseca de coagulação. Valores de referência entre 28-40 seg.
Taxa de Protrombina	Coagulométrico sintetizado no fígado. Valores de referência superiores a 70%
INR	Razão Normalizada Internacional. Coagulométrico que avalia a eficiência da via extrínseca de coagulação. Usado em conjunto com aPTT
Diâmetro AE	Diâmetro da Aurícula esquerda em mm
Volume AE	Volume da Aurícula Esquerda em mm
SIV	Dimensão do Septo Inter-Ventricular. Valores de referência < 11 mm
PP	Dimensão da Parede Posterior em mm. Valores de referência <11 mm
Massa VE	Massa do Ventrículo Esquerdo. Valores de referência < 224 g
Índice de Massa	Valores de referência < 124 g/m <sup>2</sup>
Diâmetro VE Diast	Diâmetro do Ventrículo Esquerdo em Diástole
Diâmetro VE Sist	Diâmetro do Ventrículo Esquerdo em Sístole
VTDE	Volume Total Diastólico do Ventrículo Esquerdo
FE	Fracção de Ejecção em percentagem
Volume Sistólico	Volume Sistólico em ml
Débito Cardíaco	Débito Cardíaco em L/min
Onda E	Onda correspondente à velocidade de enchimento ventricular criada pelo enchimento das aurículas na fase de diástole.
Onda A	Onda correspondente à velocidade de enchimento ventricular atrial criada pela contracção atrial
TD Onda E	Tempo de desaceleração da onda E
Relação E/A	É o rácio entre a velocidade de enchimento E e A. Normalmente superior a 1em indivíduos sadios
T Rel Isovól	Tempo de relaxação isovolumétrica. Medida temporal correspondente ao fecho da válvula aórtica e à abertura da válvula mitral

S Vpulm	Onda correspondente à velocidade na veia pulmonar durante a Sístole
D Vpulm	Onda correspondente à velocidade na veia pulmonar durante a Diástole
Relação S/D pulm	Relação entre Sístole/Diástole Pulmonar
Onda S TDI Lat	Imagem de Doppler Tecidual correspondente à velocidade sistólica lateral
Onda E' Lat	Imagem de Doppler Tecidual correspondente à velocidade disponível inicial lateral
Onda A' Lat	Imagem de Doppler Tecidual correspondente à velocidade disponível tardia lateral
TCIV TDI Lat	Informação do Doppler Tecidual. Tempo de contração isovolumétrico lateral
TRIV TDI Lat	Informação do Doppler Tecidual. Tempo de relaxamento isovolumétrico lateral
Relação E'/A' Lat	Rácio entre E' e A' Laterais
Relação E/E'	Rácio entre a onda E e E' Lateral
Onda S Med	Onda sistólica medial
E' Med	Imagem de Doppler Tecidual <sup>6</sup> correspondente à velocidade diastólica inicial medial
A' Med	Imagem de Doppler Tecidual correspondente à velocidade diastólica inicial medial
TCIV TDI Med	Informação do Doppler Tecidual. Tempo de contração isovolumétrico medial
TRIV TDI Med	Informação do Doppler Tecidual. Tempo de relaxamento isovolumétrico medial
Relação E'/A' Med	Rácio entre E' e A' Mediais
Relação E/E' Med	Rácio entre a onda E e E' Medial
TAPSE	<i>Tricuspid annular plane systolic excursion</i> . Medida ecocardiográfica da fracção de ejeção do ventrículo direito
PSAP	<i>Pulmonary Systolic Arterial Pressure</i> . Valores de referência < 35 mmHg
QT	Intervalo QT do Electrocardiograma em ms
QTc	Intervalo QT do Electrocardiograma em ms corrigido para a frequência cardíaca

<sup>6</sup> Imagem de Doppler Tecidual – baseado no mesmo princípio da ecocardiografia de Doppler para o fluxo sanguíneo, este modo permite a distinção de sinais originados do tecido e do fluxo sanguíneo



### A.3 Parâmetros VVI

Tabela A.3 – Descrição Parâmetros VVI

Parâmetro	<i>p-value</i>
<i>Displacement</i>	Parâmetro que define a distância que uma certa característica como uma estrutura cardíaca se moveu entre dois <i>frames</i> consecutivos. O <i>displacement</i> é medido em cm
<i>Velocity</i>	Reflecte o <i>displacement</i> por unidade de tempo, ou seja, a velocidade com a qual a localização muda. A velocidade é medida em cm/s
<i>Strain</i>	Descreve a deformação do miocárdio, isto é, a mudança fraccional no comprimento do segmento de miocárdio considerado. Pode apresentar valores positivos ou negativos, que reflectem, respectivamente um distendimento ou uma contracção. A <i>strain</i> é adimensional sendo usualmente expressa como uma percentagem
<i>Strain Rate</i>	É a taxa de mudança na <i>strain</i> e é usualmente expressa como 1/s

### A.4 Resultados dos testes para aplicação das Ferramentas Estatísticas

Efectuando o teste de *Shapiro-Wilk*, os parâmetros que apresentavam um *p-value* inferior a 0.05, em pelo menos uma das Classes *Child-Pugh* e portanto não se podem considerar como tendo uma distribuição normal são:

Tabela A.4 – Resultados do Teste *Shapiro-Wilk*

Parâmetro	<i>p-value</i>
A <sub>lat</sub>	0.050
CK	0.001
Débito Cardíaco	0.005
Mioglobina	0.000

NTPro-BNP	0.001
Onda A	0.007
PCR	0.025
PP	0.000
Plaquetas	0.002
Relação E'/A' Medial	0.007
Relação S/D Pulm	0.046
TA Diast	0.000
TCIV medial TDI	0.002
TCIV TDI Lat	0.009
TGO	0.034
Troponina I	0.001
Ureia	0.025
Variabilidade Respiratória VCI	0.000

Os parâmetros que apresentaram um *p-value* inferior a 0.05 no teste de *Levene*, não possuindo portanto homogeneidade de variâncias, tendo por base a amostra disponível, entre os Grupos Patológicos considerando as Classes *Child-Pugh* encontram-se listados na Tabela A.5:

Tabela A.5 – Resultados do Teste de *Levene*

Parâmetro	<i>p-value</i>
Bilirrubina Directa	0.022
CK-MB	0.010
Creatinina	0.000
INR	0.024
Massa do VE	0.027
Mioglobina	0.000
Onda S TDI Lat	0.007
Onda S TDI Medial	0.046
PCR	0.020
Parede Posterior	0.000
QT Corrigido	0.029
Septo intraventricular	0.000

TGO	0.039
Ureia	0.030

## A.5 Resultados dos Testes Estatísticos

Tabela A.6 - Resultados dos testes estatísticos para cada parâmetro considerado, dividido por Classe *Child-Pugh* e da média do GP global

Parâmetro	Teste Estatístico Utilizado	Média A	Média B	Média C	Média GP	<i>p-value</i>
Idade	<i>One-Way</i> ANOVA	59 ±12	51 ±9	53 ±9	53 ±9	0.523
Peso	<i>One-Way</i> ANOVA	65 ±10	73 ±9	63 ±10	67 ±10	0.135
Altura	<i>One-Way</i> ANOVA	1.65±0.10	1.68 ± 0.03	1.65 ± 0.11	1.66 ± 0.089	0.701
IMC	<i>One-Way</i> ANOVA	23.7 ±0.8	25.8 ±2.9	23.4 ±2.8	24.2 ±2.8	0.177
Sup. Corporal	<i>One-Way</i> ANOVA	1.75±0.14	1.85 ±0.10	1.69 ±0.17	1.74 ±0.16	0.156
TA Sistólica	<i>One-Way</i> ANOVA	129 ±16	108 ±17	123 ±23	119 ±21	0.237
TA Diastólica	<i>Kruskal-Wallis</i>	65 ±14	70 ±12	69 ±11	69 ±11	0.944
Freq. Cardíaca	<i>One-Way</i> ANOVA	88 ±21	75±14	85 ±19	82 ±18	0.480
Hemoglobina	<i>One-Way</i> ANOVA	10.77 ±2.90	10.48 ±2.03	10.85 ±1.84	10.73 ±1.94	0.927
Leucócitos	<i>One-Way</i> ANOVA	5.37±3.09	5.02 ±1.64	8.82 ±5.65	7.21 ±4.74	0.184
Plaquetas	<i>Kruskal-Wallis</i>	103 ±21	103 ±77	111 ±92	107 ±79	0.830
Ureia	ANOVA / <i>Welch</i>	142.33 ±82.78	52.14 ±26.78	72.00 ±66.90	75.13 ±63.63	0.263
Creatinina	ANOVA / <i>Welch</i>	2.97±2.37	0.88 ±0.42	1.10 ±0.64	1.28 ±1.11	0.362
Sódio	<i>One-Way</i> ANOVA	128.0±8.5	137.2 ±5.8	130.0 ±6.1	131.9 ±6.9	<b>0.044</b>
Potássio	<i>One-Way</i> ANOVA	5.20±1.04	3.99 ±0.51	4.25 ±0.71	4.30 ±0.77	0.064
TGO	ANOVA / <i>Welch</i>	61.67 ±41.36	49.57 ±16.01	78.38 ±52.46	67.43 ±43.63	0.302
TGP	<i>One-Way</i> ANOVA	55.67 ±32.15	29.71 ±14.12	39.31 ±27.24	38.52 ±24.87	0.329
Bilirrubina Total	<i>One-Way</i> ANOVA	0.91±0.65	1.97 ±0.65	4.20 ±1.67	3.00 ±1.92	<b>0.000</b>
Bilirrubina Directa	ANOVA / <i>Welch</i>	0.38 ±0.49	0.78 ±0.32	2.39 ±1.51	1.74 ±1.46	0.079
Albumina	<i>One-Way</i> ANOVA	4.00 ± 0.30	2.7 ± 0.39	2.45 ± 0.61	2.73 ± 0.72	<b>0.001</b>
PCR	ANOVA / <i>Welch</i>	0.22 ±0.125	2.51 ±2.20	6.52 ±7.16	4.48 ±5.95	<b>0.007</b>

CK	<i>Kruskal-Wallis</i>	-	98.2 ±58.2	142.8 ±174.0	126.86 ±142.0	0.739
CK-MB	<i>ANOVA / Welch</i>	7.50±6.70	2.11 ±1.25	2.74 ±1.82	3.21 ±3.15	0.408
Mioglobina	<i>ANOVA / Welch</i>	1145.6 ±1217.2	42.1 ±27.7	114.8 ±161.3	227.1 ±531.5	0.217
Troponina I	<i>Kruskal-Wallis</i>	0.02 ±0.01	0.00 ±0.01	0.02 ±0.02	0.01 ±0.02	0.065
NT-ProBNP	<i>Kruskal-Wallis</i>	475.5 ±369.8	425.86 ±452.4	1102.1 ±1535.6	817.0 ±1216.3	0.603
aPTT	<i>One-Way ANOVA</i>	35.4± 2.95	37.36 ± 7.49	43.95 ±6.77	40.69 ± 7.39	0.063
Taxa de Protrombina	<i>One-Way ANOVA</i>	0.70±0.09	0.59 ±0.05	0.47 ±0.11	0.53 ±0.12	<b>0.001</b>
INR	<i>ANOVA / Welch</i>	1.28±0.11	1.45 ±0.09	1.85 ±0.39	1.65 ±0.38	<b>0.013</b>
Diam AE	<i>One-Way ANOVA</i>	44.33 ±7.57	44.86 ±8.23	40.85 ±5.83	42.52 ±6.79	0.419
Vol AE	<i>One-Way ANOVA</i>	59 ±5	65 ±19	67 ±20	65 ±18	0.810
Índice Volume	<i>One-Way ANOVA</i>	34.07 ±5.55	36.22 ±9.30	39.23 ±9.84	37.71 ±9.10	0.629
SIV	<i>ANOVA / Welch</i>	10.67 ±4.73	8.14 ±0.69	8.62 ±0.96	8.74 ±1.81	0.430
PP	<i>ANOVA / Welch</i>	10.3±4.04	7.9 ±0.9	7.9 ±1.3	8.22 ±1.8	0.643
Massa VE	<i>ANOVA / Welch</i>	209 ±127	159 ±36	147 ±48	156 ±53	0.745
Índice de Massa	<i>One-Way ANOVA</i>	115 ±59	89 ±18	86 ±25	90 ±26	0.357
Diam VE Diast	<i>One-Way ANOVA</i>	45.0 ±1.4	54.5 ±5.1	50.0 ±6.9	51.0 ±6.6	0.135
Diam VE Sist	<i>One-Way ANOVA</i>	27.0 ±4.2	33.6 ±4.9	31.3 ±4.2	31.68 ±4.6	0.202
VTDE	<i>One-Way ANOVA</i>	79.67 ±20.03	102.00 ±19.06	97.91 ±20.27	96.40 ±20.23	0.290
Fracção de Ejecção	<i>One-Way ANOVA</i>	67 ±6	60 ±7	62 ±6	62 ±7	0.279
Volume Sistólico	<i>One-Way ANOVA</i>	94.00 ±7.00	95.86 ±21.10	85.15 ±27.51	89.57 ±24.55	0.635
Débito Cardíaco	<i>Kruskal-Wallis</i>	7.5 ±1.9	6.6 ±0.9	6.8 ±2.7	6.83 ±2.14	0.724
Onda E	<i>One-Way ANOVA</i>	82.6 ±6.4	90.9 ±17.6	90.4 ±18.8	89.5 ±16.9	0.764
Onda A	<i>Kruskal-Wallis</i>	103.3 ±10.0	76.3 ±24.8	77.7 ±16.1	80.6 ±20.0	0.100
TD Onda E	<i>One-Way ANOVA</i>	224 ±49	216 ±54	238 ±53	229 ±51	0.675
Relação E/A	<i>One-Way ANOVA</i>	0.80 ±0.06	1.29 ±0.47	1.20 ±0.31	1.17 ±0.37	0.161
T Rel Isovól	<i>One-Way ANOVA</i>	90.0	84.5 ±21.6	94.4 ±22.3	91.1 ±21.2	0.658

		$\pm 19.0$				
S Vpulm	One-Way ANOVA	88.67 $\pm 23.87$	68.38 $\pm 7.90$	69.95 $\pm 79.95$	79.92 $\pm 18.17$	0.235
D Vpulm	One-Way ANOVA	47.57 $\pm 16.21$	57.98 $\pm 16.46$	49.53 $\pm 14.19$	51.85 $\pm 15.00$	0.442
Relação S/D pulm	Kruskal-Wallis	1.98 $\pm 0.76$	1.24 $\pm 0.29$	1.52 $\pm 0.68$	1.49 $\pm 0.62$	0.200
Onda S TDI Lat	ANOVA / Welch	12.54 $\pm 4.47$	10.26 $\pm 0.95$	12.12 $\pm 2.80$	11.60 $\pm 2.68$	0.193
Onda E' Lat	One-Way ANOVA	11.66 $\pm 2.52$	12.9 $\pm 3.84$	12.81 $\pm 4.43$	12.68 $\pm 3.93$	0.896
Onda A' Lat	Kruskal-Wallis	13 $\pm 2.95$	11.5 $\pm 2.61$	10.91 $\pm 2.98$	11.38 $\pm 2.82$	0.500
TCIV TDI Lat	Kruskal-Wallis	58 $\pm 11$	78 $\pm 23$	63 $\pm 19$	67 $\pm 20$	0.162
TRIV TDI Lat	One-Way ANOVA	63 $\pm 21$	74 $\pm 24$	72 $\pm 30$	71 $\pm 26$	0.822
Relação E/E' Lat	One-Way ANOVA	7.32 $\pm 1.70$	7.90 $\pm 2.65$	7.89 $\pm 3.15$	7.7 $\pm 2.76$	0.859
Onda S TDI Med	ANOVA / Welch	12.32 $\pm 4.43$	8.56 $\pm 0.77$	10.46 $\pm 2.38$	10.12 $\pm 2.56$	0.100
Onda E' Med	One-Way ANOVA	7.84 $\pm 2.50$	8.19 $\pm 2.39$	8.76 $\pm 2.46$	8.47 $\pm 2.36$	0.873
Onda A' Med	One-Way ANOVA	13.3 $\pm$ 2.65	10.90 $\pm 1.70$	10.56 $\pm 2.56$	11.02 $\pm 2.42$	0.213
TCIV TDI Med	Kruskal-Wallis	56 $\pm 9$	63 $\pm 15$	58 $\pm 11$	59 $\pm 12$	0.759
TRIV TDI Med	One-Way ANOVA	95 $\pm 25$	97 $\pm 21$	80 $\pm 24$	87 $\pm 24$	0.297
Relação E'/A' Med	One-Way ANOVA	0.58 $\pm 0.12$	0.77 $\pm 0.26$	0.84 $\pm 0.22$	0.78 $\pm 0.23$	0.216
Relação E/E' Medial	One-Way ANOVA	11.41 $\pm 4.18$	11.63 $\pm 3.00$	10.85 $\pm 3.00$	11.16 $\pm 3.01$	0.859
Onda E' Média	One-Way ANOVA	9.75 $\pm 2.46$	10.55 $\pm 3.04$	10.79 $\pm 3.23$	10.58 $\pm 2.98$	0.873
Relação E/E' Media	One-Way ANOVA	8.87 $\pm 2.41$	9.16 $\pm 2.86$	8.98 $\pm 2.83$	9.02 $\pm 2.67$	0.986
TAPSE	One-Way ANOVA	24.4 $\pm 4.2$	26.7 $\pm 2.17$	27.0 $\pm 6.0$	26.5 $\pm 4.5$	0.703
S tricúspide TDI	One-Way ANOVA	19.26 $\pm 4.06$	15.74 $\pm 4.74$	20.22 $\pm 4.15$	18.73 $\pm 4.52$	0.208
PSAP	One-Way ANOVA	23.0 $\pm 3.5$	23.0 $\pm 4.2$	24.0 $\pm 5.7$	23.6 $\pm 4.9$	0.947
QT	One-Way ANOVA	412 $\pm 17$	433 $\pm 67$	383 $\pm 40$	405 $\pm 54$	0.080
QTc	ANOVA / Welch	429 $\pm 4$	460 $\pm 47$	433 $\pm 22$	441 $\pm 33$	0.311

Os valores de *p-value* para o teste de *Spearman* considerando as classes *Child-Pugh* para variáveis categóricas encontram-se listados na Tabela A.7:

Tabela A.7 – Resultados do Teste de *Spearman*

Parâmetro	Teste Estatístico Utilizado	$\rho_0$	<i>p-value</i>
Consumo de álcool actual	<i>Spearman</i>	0.000	1.000
Crepitações	<i>Spearman</i>	0.328	0.126
Edemas	<i>Spearman</i>	0.268	0.216
Grau Encefalopatia	<i>Spearman</i>	0.214	0.326
Hepatomegalia	<i>Spearman</i>	0.084	0.703
HTA	<i>Spearman</i>	-0.392	0.064
<i>Lung Comets</i>	<i>Spearman</i>	0.174	0.619
Motivo Internamento	<i>Spearman</i>	-	0.068
Paracentese	<i>Spearman</i>	0.168	0.444
RHJ	<i>Spearman</i>	0.181	0.409
S3	<i>Spearman</i>	0.262	0.228
TVJ	<i>Spearman</i>	0.336	0.117
Varizes Esofágicas	<i>Spearman</i>	0.077	0.726
Grau de Ascite	<i>Spearman</i>	0.447	<b>0.032</b>

## A.6 Ficha de Aquisição de Dados de Elastografia

Identificação do Paciente									
Nome		Nº de Exame		Nº de Processo					
<b>Pessoal</b>		<b>Antecedentes Familiares</b>				<b>Exame Anteriores</b>		<b>Tratamentos Anteriores</b>	
Mamografia	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Incidência na Família		Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	Biopsia da Mama	Esq. <input type="checkbox"/> Dir. <input type="checkbox"/>	Cirurgia da mama	Esq. <input type="checkbox"/> Dir. <input type="checkbox"/>	
Idade	Crua Parentesco					Mamografia	Tratamento Hormonal		
Enxia	Mãe <input type="checkbox"/> Filha <input type="checkbox"/> Avó <input type="checkbox"/> Tia <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/>						Pílula <input type="checkbox"/> THS <input type="checkbox"/>	Terapêutica <input type="checkbox"/>	
<b>Obs:</b>	<b>Outros:</b>					Ecografia	Radioterapia <input type="checkbox"/>		
						Ressonância Magnética	Quimioterapia <input type="checkbox"/>		
<b>Avaliação do Nódulo</b>									
Localização da Lesão		Mama Esquerda	<input type="checkbox"/>	Quadrante	QSI <input type="checkbox"/> QSE <input type="checkbox"/>	Obs:			
		Mama Direita	<input type="checkbox"/>		QII <input type="checkbox"/> QIE <input type="checkbox"/>				
Tipo de Tecido Mamário		Denso <input type="checkbox"/>	Heterogeneamente Denso <input type="checkbox"/>		Fibroglandular <input type="checkbox"/>	Adiposo <input type="checkbox"/>			
<b>Exame Ecográfico</b>									
<b>BI-RADS - US</b>					<b>Ex. Anátomo-patológico</b>				
					<b>Eino e BI-RADS - Elastografia</b>				
BI-RADS 0 (Inconclusivo)	<input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>	Resultado Inconclusivo		Citologia <input type="checkbox"/> Biopsia <input type="checkbox"/>				
BI-RADS 1 (Sem lesão)	<input type="checkbox"/>		Lesão Benigna						
BI-RADS 2 (Benigno)	<input type="checkbox"/>		Quística						
BI-RADS 3 (Provavelmente Benigno)	<input type="checkbox"/>		Sólida						
BI-RADS 4 (Anormalidade Suspeita)	<input type="checkbox"/>		Lesão provavelmente benigna						
BI-RADS 5 (Provavelmente Maligno)	<input type="checkbox"/>		Lesão provavelmente maligna						
<b>Qualidade Imagem US</b>					Lesão maligna				
(0%) 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> (100%)	BI-RADS 3 (Provavelmente Benigno)		<input type="checkbox"/>		Tipo e Estágio da Patologia				
Profundidade Lesão (mm)	BI-RADS 4 (Anormalidade Suspeita)		<input type="checkbox"/>						
Dímetro Lesão (mm)	BI-RADS 5 (Provavelmente Maligno)		<input type="checkbox"/>						
<b>Obs:</b>									
Confiança no Diagnóstico Elastografia									
Inferior <input type="checkbox"/> Igual <input type="checkbox"/> Superior <input type="checkbox"/>									
Quantificação Elastografia									
Strain Ratio (%)									

Figura A.3 – Ficha de Aquisição de Dados de Elastografia